

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N° 158

**ETUDE DE LA PATHOLOGIE IATROGENE
DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE
DURANT L'ANNEE 1975**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marc BISSAUGE

né le 17 Mai 1949

à PARIS XI^e (Seine)

29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553606_0035

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N°

**ETUDE DE LA PATHOLOGIE IATROGENE
DANS UN SERVICE DE MEDECINE GENERALE
DURANT L'ANNEE 1975**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Avril 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marc BISSAUGE

né le 17 Mai 1949

à PARIS XI° (Seine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1977 - N°

ETUDE DE LA PATHOLOGIE IATROGENE
DANS UN SERVICE DE MEDICINE GENERALE
DURANT L'ANNEE 1975



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 30 Avril 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marc BISSAUGE

né le 17 Mai 1949

à PARIS XI* (Seine)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT

Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur L. REVOL

Assesseeurs : Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur Agrégé J. DELAYE
Monsieur le Professeur Agrégé J.C. EVREUX
Monsieur le Docteur M. GUILLOT

JE DEDIE CETTE THESE

A Martine

A Anne-Sophie, Caroline et Nicolas

Pour tout le bonheur qu'ils me donnent, et que j'espère
leur rendre.

A Mamy

A mes Parents

Qu'ils sachent combien je leur suis reconnaissant et qu'ils trouvent ici tous les remerciements que je leur dois pour leur affection et leur dévouement de tous les instants.

A mes Beaux-Parents

Avec toute mon affection.

A mes Soeurs

A mes Beaux-Frères et Belles-Soeurs

A toute ma famille

A tous mes amis

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Louis REVOL

Il a déterminé ma vocation, il a su me guider et m'aider tout au long de mes études.

Il me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amitié respectueuse.

A mes Juges

Monsieur le Professeur Edouard LEJEUNE

J'ai eu l'honneur d'être du nombre de ses élèves. Qu'il sache combien la qualité de son enseignement nous l'a fait apprécier.

Il a accepté de juger ce travail. Qu'il soit assuré de toute ma gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques DELAYE

Il nous a enseigné la cardiologie. Il a aimablement accepté de faire partie de ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Claude EVREUX

Je n'ai pas eu le privilège d'être son élève. Il a cependant bien voulu me faire l'honneur de m'aider dans ce travail et de le juger.

Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Michel GUILLOT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Lyon

Chef de Service de Médecine B du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

Il est l'instigateur de ce travail.

Il a su me prodiguer son soutien attentif et ses conseils au cours de sa réalisation, ainsi que des deux années passées à ses côtés.

Qu'il sache qu'il est à mes yeux l'exemple du médecin à qui beaucoup souhaiteraient ressembler. Qu'il soit assuré de mon indéfectible reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude GROS

Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Maxillo-Faciale du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

A Monsieur le Docteur Alain MARCHAL

Chef du Service de Pédiatrie et du Centre Départemental de Prématurés du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

A Monsieur le Docteur Bernard MIGUET

Chef du Service de Chirurgie générale et Gynécologie du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

A Madame le Docteur Anic HENRY

Chef du Département d'Anesthésie-Réanimation du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

Je suis heureux de pouvoir les remercier de la chaleur de leur accueil et de la richesse de leur enseignement prodigué au cours de nos années d'internat.

A tout le Personnel du Centre Hospitalier de St Julien en Genevois.

A mes camarades d'internat.

Je tiens à remercier pour leur aide au cours de ce travail

Ma femme

Madame A. DURET

Monsieur J.P. PARDOËN

Madame N. DESGEORGES

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE PREMIER : Quelques chiffres présentant le CH de Saint-Julien et la Médecine B en 1975.

1 - Centre Hospitalier

1.1 : Situation

1.2 : Activité

2 - Le Service de Médecine B

2.1 : Nombre de lits

2.2 : Personnel

2.3 : Services Annexes et Matériel

2.4 : Activité

2.5 : Pharmacovigilance

DEUXIEME CHAPITRE : Méthodes de collecte et de traitement des observations.

1 - Recueil

2 - Critères de choix

3 - Limites

4 - Traitement

TROISIEME CHAPITRE : Exposé des observations.

QUATRIEME CHAPITRE : Statistiques et commentaires.

1 - Statistiques

1.1 : Nombre d'observations et de malades

1.2 : Répartition par sexes

1.3 : Répartition par âges et moyennes d'âges

1.4 : Répartition des observations dans l'année

1.5 : Séjour moyen

1.6 : Mode de sortie

1.7 : Comparaison entre pathologies supposées à l'entrée et à la sortie du service

1.8 : Niveaux de responsabilité iatrogène

1.9 : Nature des accidents rencontrés

1.10 : Médicaments en cause

1.11 : Raisons de prescription

- 1.12 : Types d'accidents
- 1.13 : Dosages
- 1.14 : Examens biologiques
- 1.15 : Types de traitements
- 1.16 : Evolution de la maladie primitive
- 1.17 : Evolution de la maladie iatrogène
- 1.18 : Influence de la maladie iatrogène sur la maladie primitive
- 1.19 : Coût financier des accidents
- 1.20 : Antécédents de pathologie iatrogène
- 1.21 : Facteurs favorisants
- 1.22 : Attitude des malades
- 1.23 : Reprise ultérieure de la thérapeutique responsable
- 1.24 : Gravité immédiate

2 - Discussions et Commentaires

- 2.1 : Difficultés de comparaison
- 2.2 : Répartition par sexes
- 2.3 : Ages
- 2.4 : Répartition dans l'année
- 2.5 : Séjour moyen
- 2.6 : Modes de sortie
- 2.7 : Redressement du diagnostic d'entrée
- 2.8 : Nature des accidents
- 2.9 : Nature des médicaments en cause
- 2.10 : Raisons de prescription
- 2.11 : Facteurs favorisants
- 2.12 : En conclusion

CINQUIEME CHAPITRE : Quelques propositions

- 1 - Au niveau des produits
- 2 - Au niveau du praticien
 - 2.1 : Prescriptions permanentes
 - 2.2 : Associations
 - 2.3 : Thérapeutiques lourdes
 - 2.4 : Thérapeutiques superficielles
- 3 - Au niveau hospitalier
 - 3.1 : Personnel
 - 3.2 : Liste de médicaments
 - 3.3 : Principes de traitement
 - 3.4 : Durée de séjour

4 - Au niveau de l'enseignement universitaire et post-universitaire

5 - Au niveau des pouvoirs publics

5.1 : Limitation des médicaments

5.2 : Moyens d'intonnation

6 - Au niveau des malades

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

"Il y a plus de 800 ans que l'on contrôle les médicaments" (216) ou, du moins, le texte le plus ancien actuellement connu, tendant à contrôler les médicaments est un Edit du Roi Roger de Sicile, datant de 1140.

La reconnaissance du risque thérapeutique a donc fait son apparition il y a de nombreuses années, mais ce n'est vraiment qu'à partir du XXème Siècle, que l'on a attaché une importance croissante au rôle de la Pharmaco-vigilance avec, en 1938, l'orientation nouvelle apportée à la Federal Food, Drug and Cosmetic Administration et surtout après la deuxième guerre mondiale avec le développement d'activité de l'Organisation Mondiale de la Santé. En France, c'est à partir des années 60 que se structure et se développe une recherche de plus en plus intensive et ordonnée, et ce n'est pas sans quelque fierté que nous pouvons écrire que le Centre de Pharmaco-vigilance de Lyon, par son activité, a acquis une renommée internationale.

Cependant, les enquêtes de pharmaco-vigilance ont, dans la plupart des cas, été effectuées par les Centres de toxicologie et le plus souvent, à l'intérieur d'Hôpitaux de Centres hospitalo-universitaires, c'est-à-dire, avec une certaine orientation et sur un échantillon de population, certes, très large, mais trié et classé à l'avance.

Partant de ces constatations et s'interrogeant sur la fréquence réelle de la iatrogénie dans son service, le Docteur Michel GUILLOT a eu l'idée d'une enquête de ce type dans un service de Médecine générale d'un petit centre hospitalier actif, ayant un recrutement large et diversifié. Il en est né cette étude qui n'a pas pour but d'être particulièrement exhaustive, ni cherche à établir une liste des médicaments utilisés et de leurs diverses conséquences néfastes, mais qui, avec les moyens que l'on peut avoir dans un Hôpital de ce type, à 150 km de tout CHU, c'est-à-dire de tous moyens d'investigation lourde ou spécialisée, a voulu chiffrer dans ses divers aspects la pathologie iatrogène du service, durant une année, sachant que ses critères de sélection et de classement pouvaient manquer d'une certaine rigueur et s'offrir à la critique, et, des conclusions que l'on peut en tirer, proposer des moyens simples de réduction de cette pathologie.

Ce travail porte sur les 365 jours de l'année 1975, mais a débuté l'année précédente par une recherche bibliographique active, à laquelle ont collaboré plusieurs laboratoires pharmaceutiques que nous tenons à remercier, et par l'établissement d'une fiche de traitement de chaque observation sur laquelle nous reviendrons plus loin. La collecte des accidents en 1975 s'est faite dans le service avec la collaboration du Chef de Service, de l'Assistant, des Internes (cette année là, a vu 7 personnes différentes occuper les 3 postes mis au choix dans le service) et de tout le personnel infirmier, chacun signalant toute anomalie susceptible d'avoir un caractère iatrogène. Les vérifications biologiques ou radiologiques ont été effectuées par les services correspondants de l'Hôpital et, pour certains cas dans lesquels un critère d'évolutivité a dû jouer un rôle déterminant ou important, avec l'aide des Médecins praticiens traitant les malades concernés.

Enfin, les diverses études statistiques ont pu être effectuées grâce à l'aide des Services administratifs de l'Hôpital.

C'est pourquoi, pour situer notre travail, nous ouvrirons un bref chapitre présentant le Centre Hospitalier dans lequel il a été en totalité effectué, puis le service concerné. La deuxième partie traitera de nos méthodes de collecte et de traitement des observations que nous présenterons ensuite. Enfin, une étude statistique assortie de commentaires nous permettra de tirer nos conclusions.

P R E M I E R C H A P I T R E

QUELQUES CHIFFRES PRESENTANT LE CH DE SAINT-JULIEN ET LA MEDECINE B EN 1975

1 - CENTRE HOSPITALIER

1.1 - Situation

Le Centre Hospitalier Saint-Joseph est situé à Saint-Julien-en-Genevois, commune de 7000 habitants environ, Sous-préfecture de la Haute-Savoie. Situé à la frontière franco-suisse, il est à 9 km du centre de Genève, à 14 km d'Annemasse et 30 km d'Annecy, villes équipées, chacune d'un Centre Hospitalier au moins, d'importance évidemment proportionnelle à la taille de la ville et peu comparables entre eux. On note, donc l'importance de l'équipement hospitalier de la région : 4 Centres Hospitaliers dans un cercle de 20 km de rayon ...

1.2 - Activité

Bien que nouvellement promu dans la catégorie des Centres Hospitaliers, l'établissement n'en est pas, pour autant, moins actif.

D'une capacité de 574 lits dont 310 de Médecine active, il se compose :

- d'un service de médecine générale de 44 lits ;
- d'un service de médecine générale à orientation cardiologique (Médecine B) de 45 lits ;

Ces deux services se partagent, en outre, un secteur d'hospitalisation privée de 16 lits, soit 105 lits de Médecine générale.

- d'un service de Chirurgie, comprenant un secteur de soins intensifs chirurgicaux, de 111 lits pour 4 chirurgiens ;

- d'un service d'ORL de 20 lits ;
- d'une maternité de 33 lits ;
- d'un service de Pédiatrie de 16 lits ;
- et enfin, du Centre de Prématurés de 25 lits.

A cela s'ajoutent : un service de Radiologie, un laboratoire Biologique, un poste de transfusion sanguine, deux maisons de Retraite, un Centre de Gériatrie, et une Maison Maternelle.

L'année 1975 a vu 7 509 hospitalisés, représentant 139 696 journées d'hospitalisation.

La zone d'attraction de l'Hôpital se situe presque à égalité sur les deux départements de la Haute-Savoie (3 754 hospitalisés) et de l'Ain (3299 hospitalisés) principalement venus de Bellegarde et du pays de Gex.

Enfin, l'activité pour 1975 représente 394 405 K, 249 655 Z, 2 043 222 B, et 23 953 patients, soignés à titre de consultants externes.

2 - LE SERVICE DE MEDECINE B

2.1 - Service de Médecine Générale à orientation cardiologique, l'unité hospitalière comprend 45 lits d'hospitalisation publique. Une clinique ouverte de 16 lits dépend du personnel infirmier du service et, en partie, (en moyenne une douzaine de lits) du personnel médical, le restant étant sous la responsabilité des médecins de l'autre service de médecine.

2.2 - Ces lits sont sous la responsabilité d'un Chef de service et d'un Assistant, tous deux employés à temps partiel, de 3 internes changeant tous les semestres au 1er avril et au 1er octobre, d'une Infirmière cheftaine, d'une dizaine d'Infirmières et d'un personnel soignant et agents hospitaliers.

2.3 - Le service dispose, outre les lits d'hospitalisation, d'une petite unité de surveillance cardiologique intensive où sont concentrés moniteurs et "scops" de surveillance, piles et sondes de stimulation endocavitaire, défibrillateurs, respirateurs, etc... et, d'un laboratoire d'exploration fonctionnelle cardio-respiratoire permettant : électrocardiographie, phonomécanographie, épreuve d'effort, exploration fonctionnelle respiratoire, achillogramme ; durant une petite partie de l'année 1975, ce laboratoire disposait, en outre, d'un échogramme et d'un électroencéphalogramme, ce dernier, n'ayant pas pu être utilisé, faute de personnel qualifié ; il le sera dans le courant de l'année, à l'extérieur du service.

2.4 - L'activité de la Médecine B tient dans les chiffres suivants que nous avons utilisés comme référence lors de notre étude statistique :

2.4.1 - Nombre de malades : au total 1518 hospitalisés mais on élimine les hospitalisations de moins de 4 heures ou de 8 heures (30 malades) pour perfusions ou malades en transit.

Donc, 1488 hospitalisés étant restés plus de 8 heures et sur lesquels porte notre étude.

2.4.2 - Répartition par sexe : 729 hommes et 759 femmes ont été hospitalisés et traités soit : 49 % d'hommes et 51 % de femmes.

2.4.3 - Répartition par âge. (Voir tableau n° 1)

2.4.4 - Répartition par âge et par sexe. (Voir tableau n° 2)

2.4.5 - Moyenne d'âge : moyenne d'âge globale du service 55,2 ans.
Moyenne d'âge masculine 53,8 ans, moyenne d'âge féminine 56,5 ans.

2.4.6 - Répartition des entrées durant l'année. (Voir tableau n° 3).

2.4.7 - Séjour moyen et pourcentage d'occupation.

- séjour moyen 12 jours
- pourcentage d'occupation en régime commun 112,8 % et en clinique ouverte 83,4 %, ce qui fait un pourcentage d'occupation moyenne de 104,6 %. Ce chiffre paraît très surprenant mais s'explique par la permanence de remplissage de lits supplémentaires non officiels, ajoutés dans la plupart des chambres et même, malheureusement, dans le couloir.

2.4.8 - Décès : durant l'année, il y a eu 111 décès : 58 d'hommes et 53 de femmes, soit un taux de mortalité globale de 7,4 % qui se répartit comme suit : 7,95 % des hommes et 6,98 % des femmes.

- la répartition des décès par tranche d'âge et par sexe se fait selon le tableau suivant (cf tableau n° 4).
- moyenne d'âge des décès : 72 ans, 70,6 ans pour les hommes et 73,8 ans pour les femmes.

2.4.9 - Statistique de morbidité du service (voir tableau n° 5).

Dans le service, les différents secteurs de la pathologie se répartissent comme suit : voir le tableau n° 5.

A noter que :

- Nous avons classé dans Chirurgie Générale et spécialités, tous les malades présentant une pathologie s'étant soldée, soit par un transfert en chirurgie, ou en spécialité, soit par une intervention chirurgicale.

- La gastro-entérologie ne comprend pas l'alcoolisme qui a été classé en intoxications, ce qui explique l'importance de la population masculine de ce secteur.

- Nous avons regroupé la psychiatrie et les maladies psycho-somatiques dans un même secteur.

- Enfin, la réanimation concerne les malades qui ont fait un séjour qu'elle qu'en soit la cause, dans la petite unité de surveillance intensive du service.

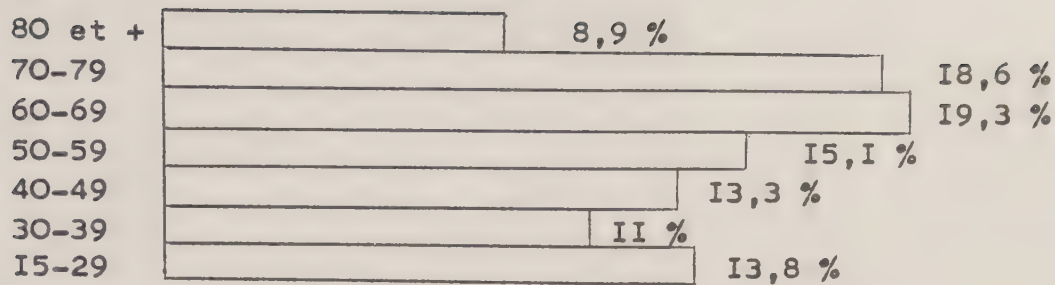


Tableau n° 1 : répartition des âges.

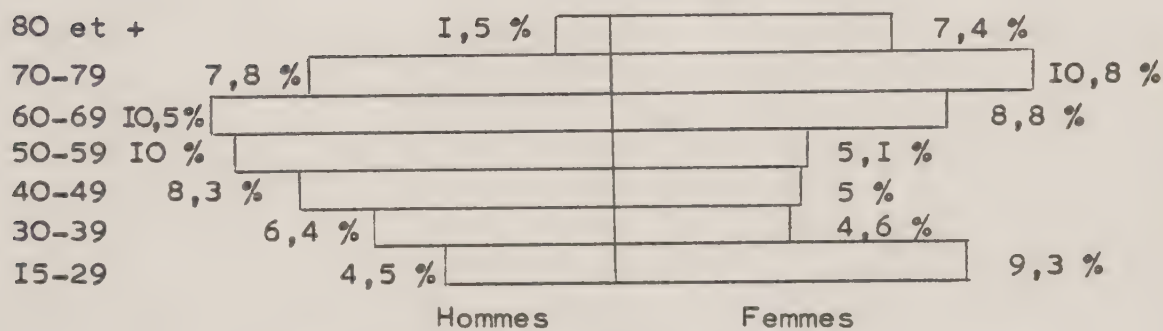


Tableau n° 2 : Pyramide des âges en fonction du sexe.

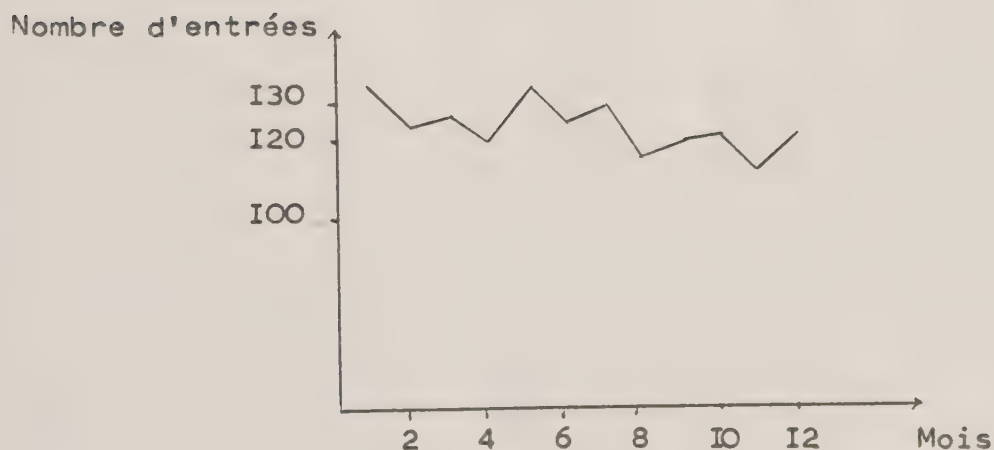


Tableau n° 3 : Répartition des entrées dans l'année

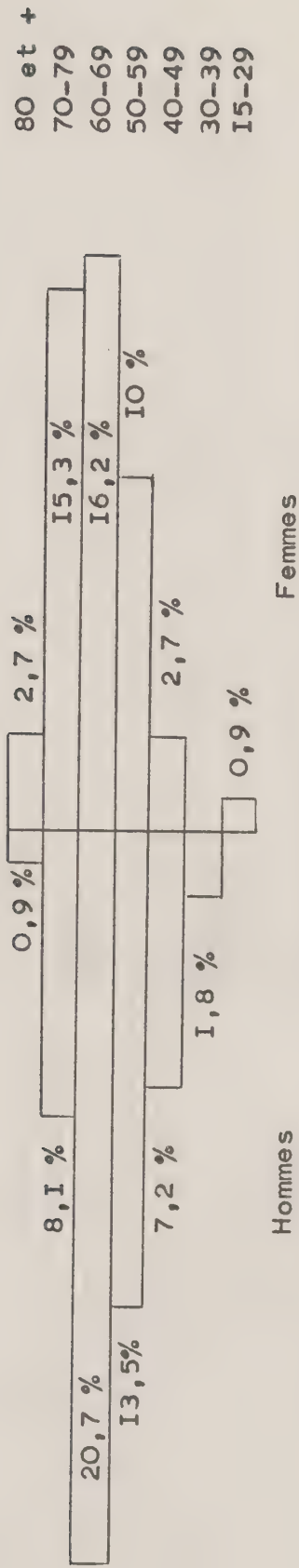


Tableau n° 4 : Répartition des décès par âge et par sexe.

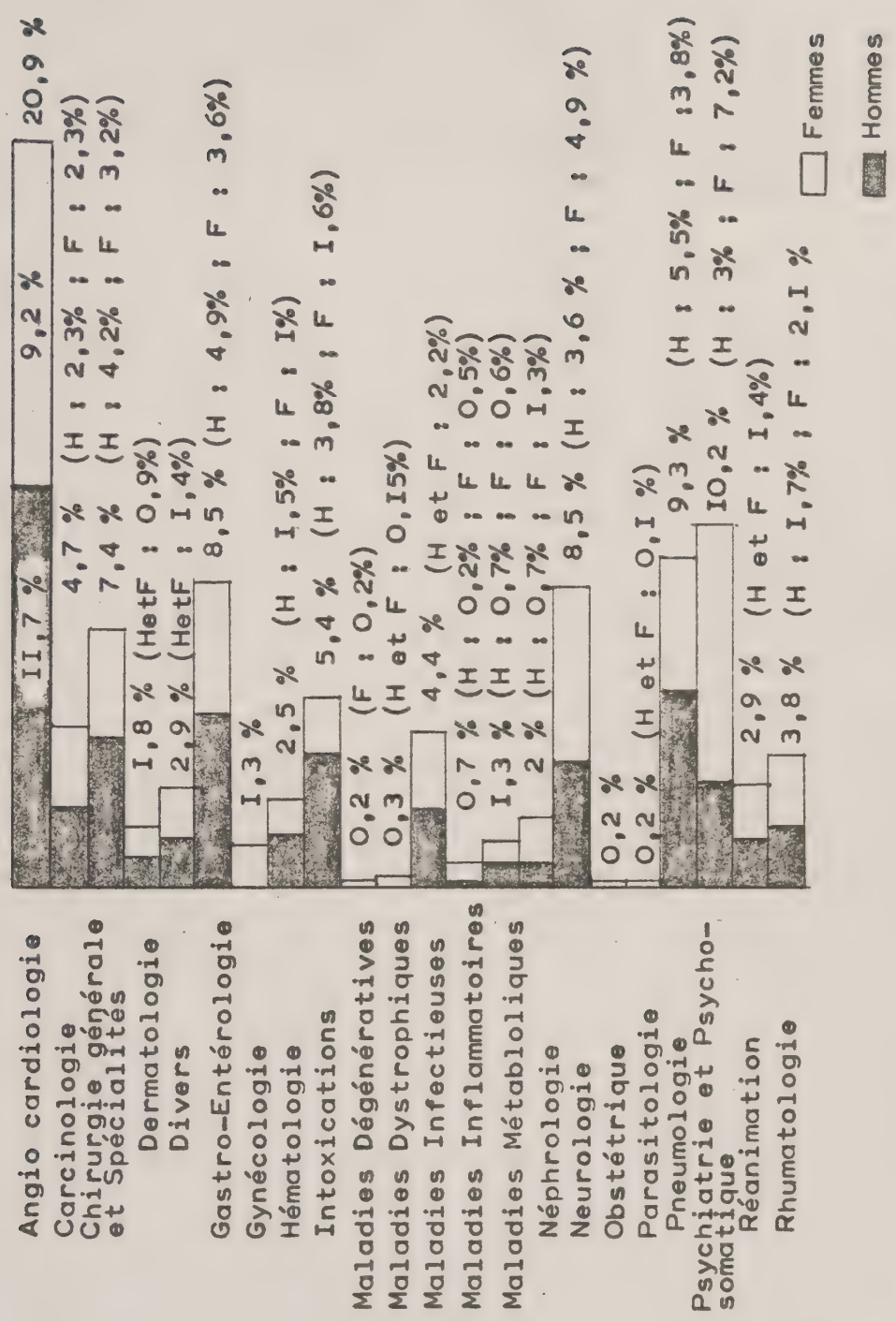


Tableau N° 5 Statistiques de Morbidité.

2.5 - Il existe, dans le service, une ébauche de pharmaco-vigilance sous la forme d'une liste restrictive, tendant à limiter volontairement le nombre de spécialités utilisées. D'environ 500 préparations différentes, elle a été établie par le Chef de Service, en collaboration avec son Assistant et ses Internes, tendant à éliminer toutes les associations, les spécialités dont l'utilité ne paraissait pas réellement démontrée, ou à égalité de produits, les médicaments les plus coûteux. Cette liste, pour être limitative, n'en est pas pour autant immuable. Tout médicament ayant fait ses preuves et dont la supériorité a été établie dans des Centres Hospitalo-Universitaires, peut y entrer sur proposition d'un membre du service, après discussion et accord du Chef de service. Cette admission entraîne nécessairement la radiation du médicament équivalent qui était précédemment utilisé, bien entendu s'il existe.

DEUXIEME CHAPITRE

METHODES DE COLLECTE ET DE TRAITEMENT DES OBSERVATIONS

1 - RECUEIL DES OBSERVATIONS

Chaque fois qu'un fait pathologique a semblé entrer dans le cadre de ce travail, les infirmières ou les internes l'ont signalé, soit au Chef de service, soit directement au responsable qui devait alors interroger et examiner le malade et mettre en oeuvre les moyens de contrôle, permettant d'affirmer ou d'infirmier la nature iatrogène de l'accident. Cette façon de recueillir les observations prête à la critique, car elle fait intervenir, sans que l'on puisse faire autrement, un certain nombre d'intermédiaires, qui peuvent, selon les circonstances ne pas avoir nos motivations, ni connaissance des divers éléments bibliographiques en notre possession. Par ailleurs, le recueil des incidents nocturnes a été peu fructueux, du fait d'une surveillance malgré tout moins sévère et là, encore d'une motivation moindre du personnel de nuit.

Enfin, il faut avouer que la régularité de cette collecte a souffert de l'absence du responsable durant son mois de congés annuels ainsi que lors du dernier trimestre de l'année, étant alors nommé dans un autre service et ne pouvant plus que superviser ce recueil.

Pour tenter de remédier à ces inconvénients, nous avons effectué une revue de détails de tous les dossiers d'hospitalisés durant ces périodes mais cette recherche a été assez décevante pour ne pas dire infructueuse. Nous notons, à ce sujet, que les observations, toutes bien tenues qu'elles soient, ne permettent pas, après coup, de recueillir des éléments de iatrogénie utilisables.

2 - CRITERES DE CHOIX

Les accidents retenus ont dû répondre à l'un ou plusieurs des critères suivants :

2.1 - L'arrêt du médicament entraîne la régression ou la disparition de la pathologie supposée, et lorsque celà est possible (absence de danger, accord du malade) une contre-épreuve est tentée avec la ré-introduction sous surveillance du produit supposé responsable.

2.2 - Les examens complémentaires, radiologique, biologique, électrique ou endoscopique, confirment la clinique.

2.3 - L'accident répond aux données de la littérature. Argument de moindre importance et qui a toujours été utilisé, associé au moins à l'un des deux précédents.

En résumé, nous avons retenu les observations d'incidents iatrogènes principalement d'après les critères cliniques, soutenus par des connaissances bibliographiques, et confirmés par des examens biologiques, le tout dans la mesure du possible.

3 - LIMITES

Nous avons éliminé pour insuffisance de preuves, toute observation ne répondant pas aux critères ci-dessus, ainsi que les incidents mineurs et courants, telles que céphalées passagères, nausées isolées pouvant être l'effet d'une simple coïncidence.

Nous avons décidé, secondairement, d'éliminer tout ce qui n'était pas un accident réel, c'est-à-dire inattendu, mais un effet, certes, redouté et attendu et parfois même recherché avec l'emploi de tel ou tel médicament. C'est pour-quoi, entre autres, les accidents des antimitotiques utilisés dans le service, ne paraissent pas dans cette étude car peut-on appeler accident une leucopénie recherchée ? Cette attitude est d'ailleurs tout à fait en accord avec la définition actuelle de la réaction adverse qui est une réaction nocive non recherchée, apparaissant aux doses normalement utilisées chez l'homme.

Enfin, sont éliminés aussi les incidents consécutifs à la pratique infirmière : veinites d'injections intra-veineuses, allergies à la toile adhésive, etc... que nous considérons comme des accidents purement techniques. Cependant, à ce sujet, nous regrettons de ne pouvoir faire paraître plusieurs accidents de même type survenus en 1974 et en 1976, dans le service ou dans d'autres de l'Hôpital, et particulièrement démonstratifs : il s'agit des suffusions hémorragiques dues à des injections parentérales inconsidérées (intra-musculaire ou intra-artérielle) chez des malades sous médication anticoagulante.

La délimitation de cette collecte peut paraître sévère et artificielle mais, comme d'ailleurs nous avons pu le lire chez la plupart des auteurs, une telle étude doit forcément être limitée. Le seul dommage réside dans le fait que la délimitation de ces différents travaux varie selon les auteurs. Il serait intéressant qu'un organisme officiel, s'occupant de ces questions, étudie et publie des critères de choix et des limites qui seraient valables pour tous et permettraient la comparaison réelle des divers travaux.

4 - TRAITEMENT DE NOS OBSERVATIONS

Chaque observation recueillie et acceptée, a été traitée selon une fiche permettant une étude statistique en 30 points qui nous ont semblé importants. Voir tableau n° 6.

Discussion : n° 1 et 2 : Un numéro différent peut-être donné à l'observation et au malade car certains de nos malades ont présentés plusieurs accidents et se sont donc vus attribuer plusieurs observations.

Pas de commentaire sur les numéros 3 - 4 - 5 - 6.

n° 7 : nous n'avons pas compté d'augmentation de durée de séjour chez les malades présentant la réaction adverse lors d'un séjour effectué pour une autre maladie, sauf lorsque cet accident survenait lors des 2 ou 3 jours précédant la date prévue de sortie. Par contre, nous avons compté, en totalité, le séjour des malades hospitalisés pour incidents iatrogènes, considérant que, même si nous

leur découvriions une autre pathologie, ils n'auraient peut-être pas été hospitalisés pour autant, par leur Médecin-traitant, sans notion de réaction adverse.

n° 9 - 10 - 11 : Il nous a paru intéressant de noter les distorsions entre, d'une part, le diagnostic à l'entrée et, d'autre part, le ou les diagnostics supposés exacts à la sortie du service. Ceci a pour but, non pas de prouver, ce qui est une évidence qu'un service hospitalier a plus de moyens diagnostics qu'un Médecin isolé, mais de se rendre compte si la notion de iatrogénie est présente à l'esprit du corps médical.

n° 12 : Il s'agit des malades présentant une réaction adverse et adressés pour celà.

n° 13 : Il s'agit des malades présentant une réaction adverse qui, bien que ne présentant qu'elle, ont été envoyés pour autre chose, ou des malades adressés pour une pathologie quelconque, présentaient une réaction adverse à l'un des constituants de son traitement.

n° 14 : Il s'agit de tous les accidents iatrogènes créés par le service et donc de notre responsabilité.

n° 15 : Les divers médicaments en cause ont été classés par ordre de fréquence, selon les résultats de l'étude statistique de N. Lery et collaborateurs (129). Il est à remarquer que malgré les limites fixées au chapitre précédent, nous avons inclus deux accidents secondaires à des actes, l'un à un acte thérapeutique et l'autre, à un acte de bilan, car ils avaient l'un comme l'autre créés une pathologie particulière et très démonstrative.

n° 16 : La raison de la prescription de l'agent iatrogène n'est pas forcément la maladie qui a motivé l'entrée. Il peut tout à fait s'agir d'un état morbide chronique indépendant de l'affection aiguë motivant le séjour ou de tout autre raison, en particulier, d'une automédication du malade.

n° 17 : En ce qui concerne les dosages, nous avons adopté une classification (voir le tableau n° 6) qui mérite quelques précisions : Selon la définition de la réaction adverse, le surdosage absolu ne devrait pas exister car il ne s'agit plus d'un accident mais d'une erreur technique. En fait, nous avons entendu par là, non pas le surdosage du fait d'une erreur de prescription mais le surdosage du fait d'une erreur d'interprétation de l'ordonnance par le malade ou d'un défaut de compréhension de celle-ci. De même, en ce qui concerne l'usage de médicaments altérés, il s'agit, bien entendu, de médicaments dont l'altération a été découverte à la suite des accidents iatrogènes qu'ils ont entraînés.

L'association de médicaments : nous avons classé sous ce titre, non pas les accidents survenus lors d'un traitement utilisant plusieurs médicaments car dans ces conditions, toutes les observations recueillies ont comporté une association médicamenteuse mais des accidents survenus lorsque nous n'avons pas pu déterminer avec exactitude le constituant responsable, nous contentant alors de rendre responsable l'ensemble du traitement. A ce sujet, il faut bien dire que l'étude de la responsabilité de tel ou tel constituant d'un traitement associant plusieurs médicaments est, la plupart du temps, infaisable dans un service de médecine générale et relève bien plus des centres de pharmaco-vigilance ou des services de pharmacologie.

Tableau n° 6 : Traitement des observations

- 1 : Numéro de l'observation.
- 2 : Numéro du malade.
- 3 : Sexe.
- 4 : Age.
- 5 : Date d'entrée.
- 6 : Durée du séjour.
- 7 : Augmentation de la durée du séjour, à cause de l'accident iatrogène.
- 8 : Mode de sortie.
- 9 : Motif d'hospitalisation ou diagnostic d'entrée.
- 10 : Diagnostics de sortie.
- 11 : Redressement éventuel du diagnostic d'entrée.
- 12 : Pathologie iatrogène, connue ou non, motivant l'entrée.
- 13 : Pathologie iatrogène, connue ou non, associée à la pathologie motivant l'entrée.
- 14 : Pathologie iatrogène, créée dans le service.
- 15 : (1) médicament ou acte en cause.
- 16 : Raison de sa prescription.
- 17 : Dosage (2)
- 18 : Examens justifiés par la pathologie iatrogène.
- 19 : Traitement de l'accident iatrogène.
- 20 : Durée du traitement.
- 21 : Evolution de la maladie primitive, cause de la prescription d'un agent iatrogène.
- 22 : Evolution de l'accident iatrogène et séquelles.
- 23 : Réhospitalisation ou rechutes dues à la pathologie iatrogène.
- 24 : L'accident iatrogène, a-t-il influencé l'évolution de la maladie primitive ?
- 25 : Coût de l'accident en nombre de journées supplémentaires (si c'est chiffrable).
- 26 : Antécédents de pathologie iatrogène.
- 27 : Facteurs favorisant la pathologie iatrogène.
- 28 : Attitude du malade, devant la notion iatrogène.
- 29 : Reprise ultérieure de la thérapeutique, responsable de pathologie iatrogène.
- 30 : Gravité immédiate de l'accident.

Tableau n° 6 : Traitement des observations

(1) 15 : Classification

- I : Antalgiques et / ou anti-inflammatoires.
- II : Antibiotiques.
- III : Anticoagulant.
- IV : Digitaliques.
- V : Cardio-vasculaires autres que IV.
- VI : Diurétiques.
- VII : Corticoïdes.
- VII : Neurotropes.
- IX : Divers.
- X : Actes à visée thérapeutique ou de bilan.

(2) 17 : Classification

- A : Dosage normal.
- B : Dosage normal mais malade connu comme allergique ou / et porteur d'éosinophilie.
- C : Surdosage absolu.
- D : Surdosage relatif (insuffisance d'élimination).
- E : Usage de médicaments altérés.
- F : Association de médicaments.
- G : Association de médicaments correctement dosés et d'une pathologie connue autre que l'allergie, ou inconnue.

G : Il s'agit là, de l'association d'un ou de plusieurs médicaments dosés normalement et d'une pathologie connue ou découverte à la suite de l'accident iatrogène.

n° 18 - 19 : sans commentaire.

n° 20 : La durée du traitement est la durée de traitement de l'accident iatrogène. Mais il faut insister sur le fait que ce traitement et surtout sa durée sont particulièrement liés et difficilement dissociable du traitement de la pathologie primitive.

n° 21 - 22 : sans commentaire.

n° 23 : Les rechutes secondaires à la réaction adverse sont particulièrement difficiles à mettre en évidence car la plupart du temps, si elles se sont produites, les malades n'ont pas été hospitalisés, le médecin traitant étant alors particulièrement en alerte et les soignant à domicile.

n° 25 : Il s'agit là d'une tentative d'évaluation du coût financier des accidents iatrogènes ; ceci est particulièrement difficile à réaliser et nous avons tourné la difficulté en ne tenant compte que des journées d'hospitalisation, secondaires à la réaction adverse, sans faire entrer en ligne de compte, ni les indemnités journalières perçues par le malade durant son arrêt de travail ni les différents actes annexes chiffrées en K, B ou Z et n'entrant pas dans le prix de journée. Il s'agit donc d'une estimation à bas prix pour ne pas dire d'une sous-estimation.

n° 27 : Il est remarquable qu'à part une ou deux observations, la plupart des facteurs qui ont favorisé l'apparition d'une pathologie iatrogène, était l'existence d'une autre pathologie cachée et que le bilan qui a suivi l'accident a fait découvrir. Il s'agit donc là du côté bénéfique, si l'on peut dire de la réaction adverse.

n° 28 : Nous avons noté quelle était l'attitude du malade devant la notion de iatrogénie car lorsque nous en avons la certitude, nous leur avons avoué la cause de l'accident.

n° 30 : Il faut entendre par là, la gravité de l'accident lui-même et non des conséquences qu'il aurait pu avoir.

TROISIEME CHAPITRE

EXPOSE DES OBSERVATIONS

Nous présentons nos observations dans leur ordre chronologique. Chacune d'elle ayant été l'objet d'une analyse selon les 30 points de notre tableau de traitement précédemment décrit, il n'y avait pas lieu de les regrouper selon tel ou tel critère commun. Ceci aurait tendu à donner une orientation préférentielle à ce travail dans le sens du critère de classement choisi, ce que nous n'avons pas crû souhaitable.

Observation n° 1 : malade n° 1 : Jacqueline FOL..., 47 ans, F.

Malade entrée pour névralgies cervico-brachiales avec paralysie médiane. Présente gastralgies et vomissements incoercibles par du Chlorure de Potassium, donné pour une hypokaliémie de découverte fortuite. Nécessite des pansements gastriques et la poursuite de la recherche en Potassium sous forme de Propionate.

Guérison obtenue rapidement sans augmentation de la durée de séjour.

Observation n° 2 : malade n° 2 : Lucie LEO..., 74 ans, F.

Entrée pour une grippe maligne dont elle est d'ailleurs décédée dans le service par atteinte encéphalitique.

Une agitation importante et un délire font prescrire une association d'Halopéridol (Haldol fort) et de Chlorpromazine (Largactil) qui plongent la malade dans un coma réactif. L'arrêt du traitement permet le réveil mais on est obligé de le reprendre peu après. A doses moindres, on arrive à calmer la malade pendant quelques temps, au prix d'une somnolence acceptable.

Observation n° 3 : malade n° 3 : Henri COL..., 75 ans, M.

Entré pour un incident neurologique, secondaire à une insuffisance vertébro-basilaire connue. Le malade est porteur d'un adénome prostatique silencieux jusqu'ici.

Le traitement par 40 cg de Papavérine, entraîne l'apparition d'une rétention incomplète d'urines dont se plaint le malade, qui, outre la dysurie, à l'impression, radiologiquement contrôlée, de ne pas vider complètement sa vessie. La simple diminution des doses de Papavérine, sans adjuvant d'action pelvienne, permet la disparition de la symptomatologie clinique.

Observation n° 4 : malade n° 4 : Astrid BOI..., 37 ans, F.

Entrée à la suite d'une tentative de suicide chez une mélancolique connue, ayant interrompu son traitement.

150 mg de Clomipranine (Anafranil) versent la malade dans un état hypomaniaque avec agitation, rires incessants, agressivité, logorrhée et exhibitionnisme. Retour à la normale avec la diminution des doses à 50 mg quotidiens. Cet incident a maintenu la malade dans le service 4 jours supplémentaires, une sortie plus précoce ayant été prévue auparavant.

Observation n° 5 : malade n° 5 : Mathilde GEN..., 79 ans, F.

Adressée dans le service pour infarctus du myocarde.

Vomissements à chaque injection intra-veineuse d'Aminophylline (Caréna). L'arrêt du médicament en cause et la prise de Sorbitol font disparaître rapidement la symptomatologie.

Observation n° 6 : malade n° 6 : Honorine MAR..., 53 ans, F.

Adressée pour hématuries sous anticoagulants prescrits pour une phlébite de jambe chez une hypertendue. L'association, pendant 3 jours, d'Héparinate de Calcium (Calciparine) et de Warfarine sodique (Coumadine) déclenchent rapidement une hématurie, traitée dans le service par l'arrêt de tout anticoagulant. L'hospitalisation est de 7 jours.

Observation n° 7 : malade n° 7 : Gustave CHE..., 49 ans, M.

Adressé pour bilan neurologique qui mettra en évidence une importante atrophie cérébrale sans étiologie décelable.

Une ponction lombaire évacuatrice, à titre de bilan, déclenche des céphalées violentes accompagnées de vomissements et de photophobie. 5 jours d'injections intra-veineuses d'eau bi-distillée amènent à grand peine la disparition du syndrome.

Observation n° 8 : malade n° 8 : Aimée PON..., 69 ans, F.

Adressée pour hypo-prothrombinémie majeure (inférieure à 10 %) par prise d'Acénocoumarol (Sintrom) pour infarctus pleuro-pulmonaire récidivant. Une diminution des doses a permis, après de multiples tâtonnements et 18 jours d'hôpital, une stabilisation du temps de Quick, dans une zone d'hypo-coagulabilité acceptable.

Observation n° 9 : malade n° 9 : Lucie CAR..., 78 ans, F.

Adressée pour anémie. Dans le service, hémorragie digestive par ulcère de la grande courbure gastrique. La malade prenait, d'elle-même, depuis un peu plus de 2 semaines, de l'Acide Acétylsalicylique, pour des céphalées rebelles (sur terrain allergique). Le séjour a duré 34 jours, nécessité : 2 fibroscopies, un transit oeso-gastro-duodénal, divers examens biologiques en relation avec l'hémorragie, un traitement anti-ulcéreux et des transfusions sanguines, pour obtenir une guérison clinique.

Observation n° 10 : malade n° 10 : Etienne COL... 55 ans, M.

Adressé pour bilan d'artérite et de diabète instable. En fait, insulinothérapie "sauvage" chez un malade indiscipliné, se refusant à suivre tout régime ou contrainte de traitement. Il s'agit d'un récidiviste, en matière de crises hypoglycémiques et toujours pour la même raison. Malgré tout, on décide la poursuite de l'Insuline à doses moindres, celle-ci restant indispensable.

On demande à la famille et au Médecin-traitant habituel, de surveiller strictement ce malade.

Observation n° 11 : malade n° 11 : Thérèse MAR..., 48 ans, F.

Adressée pour hématomèse. Prenait, de façon irrégulière, soit de l'Acide Acétylsalicylique, soit de l'Acide Flufénamique (Arlef), soit les deux, à son gré, pour des arthralgies durant depuis trois ans.

Durant son séjour, de 10 jours, le bilan a mis en évidence une hernie hiatale, passée inaperçue jusqu'ici. Guérison obtenue par coagulants, pansements gastriques et Oxyferriscorbone Sodique. Régime et conseils diététiques.

Observation n° 12 : malade n° 12 : Virginie PER..., 65 ans, F.

Adressée pour vomissements incoercibles, d'étiologie indéterminée. En fait, la malade, qui avait été traitée auparavant par un autre médecin que son médecin traitant, à la Digitaline, pour une dyspnée, n'a pas arrêté le traitement malgré la prescription d'un "créneau" hebdomadaire, et présente une intoxication digitalique avec signes électrocardiographiques, (bloc auriculo-ventriculaire, 2ème degré).

L'arrêt du toxique et un repos avec réhydratation permet la guérison rapide. On notera la présence d'une hernie hiatale et un état psychique délabré en raison d'une neuropathie mal définie, peut-être dégénérescence spino-cérébelleuse du type Romy-Levy, non héréditaire dans ce cas précis.

Observation n° 13 : malade n° 13 : Gilberte CHA..., 62 ans, F.

Adressée pour suspicion d'ischémie myocardique qui, en fait, était une tachycardie sinusale chez une psycho-somatique. A fait une éruption urticaire impressionnante sans que l'on puisse déterminer, avec certitude l'agent causal : vraisemblablement, soit Dihydroergotamine prescrite pour des migraines, soit Oxazépam (Séresta) 50 mg donné le soir, en raison d'insomnies qui ont, tous deux, été arrêtés définitivement.

Guérison rapide sous anti-histaminiques sans allongement de la durée de séjour.

Observation n° 14 : malade n° 14 : Judith ROG..., 62 ans, F.

Adressée pour baisse grave de l'état général d'une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis des années, traitée par Acétonide de Triamcinolone (Kénacort Retard) localement, Tétracosactide Zinc (Synacthène Retard) et Cortivasol (Diaster) au long cours.

Syndrôme cushingoïde majeur avec amyotrophie considérable, ostéoporose diffuse et tassements vertébraux de D 8, D 9, D 11, D 12, L 1, L 2. Une tentative de sevrage en Corticoïdes échoue et la malade décède, au bout de 21 jours de cachexie et de déshydratation et ayant présenté une sténose oesophagienne.

Observation n° 15 : malade n° 15 : Henriette MON..., 68 ans, F.

Adressée pour bilan d'une masse abdominale, de découverte récente, chez une malade porteuse, par ailleurs, d'une maladie rythmique de l'oreillette, sous Verapamil (Isoptine), depuis peu. Le bilan met en évidence une hydronéphrose et surtout un bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré, nécessitant l'arrêt immédiat du Verapamil.

La guérison est obtenue rapidement, sans autre traitement.

Observation n° 16 : malade n° 16 : Joséphine TIS... 63 ans, F.

Adressée pour poussée de polyarthrite rhumatoïde sous Triamcinolone au long cours. En fait, il s'agit d'un lupus érythémateux disséminé. La malade présente une amyotrophie importante et une ostéoporose diffuse, sans fracture. Une tentative de sevrage en corticoïdes est un échec, en raison des douleurs de la patiente et celle-ci sort, au bout de 40 jours d'hôpital, avec le même traitement.

Observation n° 17 : malade n° 17 : Marguerite PAS..., 86 ans, F.

Adressée pour état démentiel sénile et cachexie. Décès dans le service, au bout de 5 jours, présentant des perturbations biologiques majeures. Présentaient des oedèmes de carence qui ont, à tort, été mis sur le compte d'une hypothétique cardiopathie et traités par l'Acétyldigitoxine (Acy lanide). Apparition de vomissements aggravant le désordre ionique et d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème degré.

Le décès rapide de la malade n'a pas permis de juger des effets du traitement : sevrage, réhydratation, alimentation parentérale.

Observation n° 18 : malade n° 18 : Jean-Louis VER..., 27 ans, M.

Adressé pour troubles du comportement, secondaires à un éthylisme juvénile. Sevrage par l'Ethanol glucosé, hépatisé (Curéthyl). La première injection intra-veineuse déclenche un choc avec hypotension, frissons, sueurs, puis fièvre, tel qu'on ne renouvelle plus la thérapeutique.

Guérison immédiate sous Corticoïdes.

Observation n° 19 : malade n° 19 : Germaine BAS..., 66 ans, F.

Transférée d'un autre service pour insuffisance cardiaque avec antibiothérapie de couverture par Ampicilline (Totapen). Allergie cutanée avec éruption durant 15 jours malgré l'arrêt immédiat de l'agent causal et la prise d'antihistaminiques.

Observation n° 20 : malade n° 19 : Germaine BAS..., 66 ans, F.

Même malade que précédemment, transférée d'un autre service pour insuffisance cardiaque avec épanchement liquidien de la base pulmonaire droite, étiqueté tuberculeux. Névrite optique sous Ethambutol avec archromatopsie. La suppression du médicament a permis une guérison avec peu de séquelles.

Observation n° 21 : malade n° 19 : Germaine BAS..., 66 ans, F.

Même malade que précédemment, transférée d'un autre service pour insuffisance cardiaque avec épanchement liquidien de la base pulmonaire droite, étiqueté à tort, tuberculeux. Surdité et vertiges sous Streptomycine. La suppression immédiate de l'antibiotique n'a pas empêché la p r nisation d'une surdité bilatérale et de quelques vertiges.

Nota bene : concernant les observations n° 19, 20 et 21, il s'agit donc du cas particulier d'une malade qui a été victime, lors d'un même séjour de trois accidents iatrogènes, de gravité différente ...

Observation n° 22 : malade n° 20 : Marguerite LAV..., 85 ans, F.

Adressée pour syncope et bradychardie. En fait, bloc auriculo-ventriculaire du second degré par auto-digitalisation "sauvage" ... Guérison après 12 jours d'hôpital, suppression de l'Acétyldigitoxine (Acylanide) abusive et Isoprénaline (Isuprel) pendant 7 jours. A noter la vie en maison de retraite pour vieillards qui favorise ce genre d'auto-médication, à la suite des "bons conseils" du voisin de table ou de chambre.

Observation n° 23 : malade n° 21 : Jacqueline PIT..., 53 ans, F.

Prenait sans problème depuis plusieurs semaines de la Digoxine.

Adressée pour troubles du rythme avec bradychardie depuis l'introduction de Verapamil (Isoptine) dans le traitement, destiné à réduire un Flutter auriculaire à réponse ventriculaire variable. L'électrocardiogramme montre un bloc auriculo-ventriculaire qui se réduit de lui-même en 3 jours avec la suppression des 2 cardiotropes. Le reste de l'hospitalisation est motivé par la pathologie primitive et sa réduction. La Digoxine a été reprise par la suite, sans problème.

Observation n° 24 : malade n° 22 : Laure URP..., 78 ans, F.

Adressée pour accident vasculaire cérébral. Présentait des hémorragies digestives et nasales récentes que l'on peut rapporter à la prise d'Acétylsalicylate de Lysine (Aspégic 500) (auto-médication à des doses inconnues). Il n'est pas certain que ce produit soit aussi la cause d'une hémorragie cérébrale car il n'y a pas eu d'hémorragie méningée. Les hémorragies cessent rapidement à la suppression du médicament et à l'administration de sang et de coagulants mais la malade décède de l'accident vasculaire, après 13 jours d'hospitalisation.

Observation n° 25 : malade n° 23 : Raphaël GUI... 64 ans M.

Adressé pour bronchite chez un éthylique. Administration d'Ethanol intraveineux (Curéthyl), immédiatement suivie d'un choc de type toxique ; l'incident est facilement jugulé par la suppression de l'acool et l'administration de Corticoïdes. Il s'agit du deuxième cas à 15 jours d'intervalle. On pense à une coïncidence.

Observation n° 26 : malade n° 24 : Zulma GIE..., 53 ans, F.

Adressée pour reprise d'éthylisme chez une cirrhotique de longue date, ayant présenté, déjà, plusieurs décompensations. L'administration d'Ethanol intra-veineux (Curéthyl) est immédiatement suivie d'un choc toxique qui sera traité de la même façon que les observations 18 et 25. Troisième cas en trois semaines. On conclut à l'altération du lot d'Ethanol qui est renvoyé au Laboratoire fabriquant. Depuis, l'utilisation du même produit avec de nouveaux lots n'a plus posé de problème.

Observation n° 27 : malade n° 25 : François JAC..., 70 ans, M.

Adressé pour diarrhée aiguë, rebelle, sous Ampicilline (Totapen) à la dose de 3 g par jour. La diarrhée a été déclenchée dès l'administration des Antibiotiques. La bactériologie des selles est sans particularité. 6 jours de traitement avec des anti-diarrhéiques puissants et une réhydratation parentérale ont été nécessaires pour amener la guérison.

Observation n° 28 : malade n° 26 : Félix REG..., 75 ans, M.

Adressé à deux reprises dans le service, pour ictère cholostatique récidivant. Avait déjà fait une première poussée en 1974. Prend du Fosfestrol Tétrasodique (ST 52) pour un adéno-carcinome prostatique. A chaque fois, l'arrêt du produit et le traitement détoxifiant et protecteur hépatiques permettent la guérison de l'ictère. Malheureusement, par deux fois, le chirurgien-traitant a réitéré l'Oestrogène en cause, amenant 2 rechutes successives. 62 jours d'hospitalisation en 1975, pour cause iatrogène, se terminant par un décès, du fait de la troisième rechute.

Signalons que le malade était fragilisé au niveau de son foie, car il était porteur d'une ancienne cirrhose pré-existante.

Observation n° 29 : malade n° 27 : Simone PRO..., 69 ans, F.

Parkinsonnienne adressée pour poussée d'hypertension artérielle avec épistaxis et hémoptysie. Le traitement mis en oeuvre dans le service, à base de Clorexolone (Spéciatensol), juggle rapidement la tension mais entraîne une chute de la kaliémie jusqu'à 2,6 mEq par litre. La suppression du diurétique, remplacé par un autre d'action différente et l'adjonction de Potassium a permis un début de normalisation, avant le départ de la malade.

Observation n° 30 : malade n° 28 : Marguerite MIL..., 68 ans, F.

Adressée pour hématome de la jambe droite, post-traumatique, escarifié, chez une malade cardiaque sous Acénocoumarol (Sintrom). Il a fallu faire appel à la chirurgie pour, sous anticoagulants, évacuer l'hématome puis effectuer une greffe dermo-épidermique dans un second temps.

Observation n° 31 : malade n° 28, MIL..., 68 ans, F.

Même malade que pour l'observation n° 30, qui a présenté une fièvre, lors de la prise de Virginiamycine (Staphylomycine), ordonnée à titre de couverture anti-bactérienne. Cette fièvre a disparu dès l'arrêt de l'antibiotique pour réapparaître à sa réintroduction (à titre de test avec l'accord de la malade) et disparaître définitivement lors de sa suppression.

Observation n° 32 : malade n° 29 : Charlotte COL..., 76 ans, F.

Adressée pour douleurs angineuses chez une hypertendue. Présentait, en fait, des crampes diffuses secondaires à une hypokaliémie majeure (2,5 mEq par litre) accompagnée de troubles électrocardiographiques et induite par la prise d'un sali-diurétique, le Clopamide (Brinaldix), à raison de 10 mg par jour.

La suppression de ce médicament, remplacé par une spironolactone et la prise de Potassium ont permis de tout faire rentrer dans l'ordre. Les 21 jours de ce séjour ont été employés, en partie, à traiter cet accident iatrogène mais aussi à faire le bilan de l'hypertension artérielle négligée depuis longtemps.

Observation n° 33 : malade n° 30 : Marie-Luce BEN..., 73 ans, F.

Adressée pour hémorragie digestive, consécutive à la prise d'Acide Acétylsalicylique pour céphalées. La malade était, en fait, porteuse d'une hernie hiatale et d'un ulcère de la petite courbure gastrique, passés inaperçus jusque-là. 14 jours de traitement anti-ulcéreux permettent de faire disparaître l'hémorragie digestive et débiter la cicatrisation de la muqueuse gastrique.

Observation n° 34 : malade n° 31 : François de VIR..., 79 ans, M.

Adressé pour fièvre au long cours. Présentait une aplasie médullaire dont l'étiologie est restée discutée durant le séjour (leucose ou Indométacine ?). Prenait de l'Indométacine (Indocid) au long cours pour une arthrose diffuse. Ce n'est que l'évolution qui permettra d'éliminer définitivement la leucose puisque tout est rentré dans l'ordre, y compris le myélogramme, depuis la suppression de l'anti-inflammatoire en cause.

Observation n° 35 : malade n° 32 : Julie VEY..., 69 ans, F.

Adressée pour décompensation d'une insuffisance cardiaque globale. Fait une allergie médicamenteuse cutanée à l'un des constituants de son traitement : Cedilanide, Caréna, Lasilix, Neutraphylline, Papavérine, Phéno-barbital, produit que l'on n'est pas arrivé à déterminer exactement. Il s'agissait d'une érythrodermie desquamative, extrêmement spectaculaire et prurigineuse. L'arrêt de tous traitements, sauf d'un anti-histaminique a permis la guérison en 12 jours. Cet épisode a contribué à allonger la durée du séjour de cette malade d'environ 12 jours.

Observation n° 36 : malade n° 33 : Cécile CHA..., 64 ans, F.

Adressée pour bilan d'anémie chez une hypertendue. Présente, en fait, une hémorragie digestive distillante, passée inaperçue. Prend d'elle-même de l'Acide Acétylsalicylique pour calmer les céphalées de l'hypertension. Guérison de l'hémorragie avec la suppression de l'Aspirine, de l'anémie par du sang et du fer, le tout au bout de 20 jours d'hôpital.

Observation n° 37 : malade n° 34 : Louise DUR..., 78 ans, F.

Adressée pour coma hypoglycémique chez une diabétique sous Glibenclamide (Daonil). Ethylisme caché et, de plus, anorexie passagère de 8 jours pour un rhume. Guérison rapide avec du Glucose. Reprise du Sulfamide au bout de 7 jours mais, dans ce contexte, des rechutes sont prévisibles.

Observation n° 38 : malade n° 35 : Paul MER..., 63 ans, M.

Adressé pour hématuries et épistaxis à répétition chez un sujet sous anticoagulant oral (Préviscan). A l'entrée, le temps de Quick est de 15 %. L'administration de coagulants pendant 3 jours et l'ajustage de la posologie de l'anticoagulant au cours des 10 jours d'hospitalisation, ont amené la guérison, sans rechute, chez ce malade qui avait déjà connu plusieurs fois cette scène, avec un autre anticoagulant (Troméxane). A noter que ce traitement n'a pas empêché le malade de faire une nécrose myocardique mortelle l'année suivante...

Observation n° 39 : malade n° 36 : Odette MAR..., 63 ans, F.

Tuberculose ancienne récidivée, sous Isoniazide depuis un mois. Présente un délire hypo-maniaque pénible pour la malade elle-même, qui s'en rend compte. Disparition rapide avec l'arrêt de l'Isoniazide et introduction de Lévomépromazine (Nozinan), pendant 6 jours.

Observation n° 40 : malade n° 36 : Odette MAR..., 63 ans, F.

Même malade (observation n° 39) qui, lors du même séjour, a présenté un ictère par hépatite toxique (transaminases très élevées) sous Rifampicine (Rifadine). Guérison avec le simple arrêt de l'Antibiotique. A noter que la malade prenait le médicament depuis trois semaines, sans signe clinique d'hépatite.

Observation n° 41 : malade n° 37 : Julia DUR..., 76 ans, F.

Adressée pour des malaises d'ordre vasculaire. Au fur et à mesure de l'évolution, la malade s'enfonce petit à petit dans une sorte de coma vigil, légèrement délirant. Une radiographie de l'abdomen sans préparation, pratiquée à titre systématique, montre un intestin rempli de Bismuth. L'interrogatoire de la famille permet alors de préciser, à la fois, la prise régulière de Sels de Bismuth lourd, pour une colopathie fonctionnelle, et à la fois, une constipation chronique. Un bilan est pratiqué, alors, avec dosages sanguins et urinaires de Bismuth, qui sont nettement pathologiques. Ce n'est qu'au bout d'une dizaine de jours, alors que le diagnostic était posé que sont apparues des myoclonies typiques qui dureront une trentaine de jours. Le traitement, particulièrement pauvre, comparé à la richesse de la pathologie, a consisté à éliminer le Bismuth intestinal, à calmer la malade et à subvenir à ses besoins vitaux. A guéri sans séquelles.

Observation n° 42 : malade n° 38 : Marcelle CRO..., 82 ans, F.

Adressée pour hépatite à forme cholestatique. Il s'agit d'une diabétique au stade métabolique et d'une insuffisance cardiaque ancienne. La corticothérapie, sous forme de 40 mg par jour de Methylprédnisolone (Solu-Médrol) injectable, indiquée chez cette personne âgée et fragile, déclenche un diabète cortisonique. Ce diabète entraîne une hypokaliémie avec troubles majeurs du rythme cardiaque qui déclenche une insuffisance ventriculaire gauche aigue dont décède la malade, après 5 jours de traitement cardiologique intensif.

Observation n° 43 : malade n° 39 : Madeleine GUY... 67 ans, F.

Adressée pour pyélonéphrite droite chez une hypertendue. Prend régulièrement du Clopamide (Brinaldix) à 10 mg par jour. Présente une hypokaliémie majeure à 2,3 mEq par litre, cliniquement asymptomatique, et ce, malgré l'adjonction, à titre systématique, par son Médecin-traitant, de Potassium. Le traitement consiste à supprimer le Sali-diurétique et le remplacer par une Spironolactone, qui permet d'obtenir une Kaliémie à 5 mEq à la fin du séjour.

Observation n° 44 : malade n° 40 : Henri EME..., 68 ans, M.

Adressé pour baisse grave de l'état général, vraisemblablement d'origine néoplasique. Malade sous Acétyldigitoxine (Acy lanide), 12 comprimés par semaine pour une fibrillation auriculaire ancienne. Amaigrissement, vomissements, anorexie, hypokaliémie, sont à rattacher à une intoxication digitalique marquée. La seule suppression du Digitalique en cause, pendant 8 jours, et une réhydratation durant 5 jours permettent la guérison du malade. Cette intoxication s'explique par une insuffisance rénale fonctionnelle secondaire au développement d'un adénome prostatique. La durée du séjour hospitalier (32 jours) est d'ailleurs imputable à la néphropathie.

Observation n° 45 : malade n° 41 : Henri MAS..., 47 ans, M.

Ancien ulcéreux, adressé pour hémorragie digestive gravissime. Prenait de lui-même de l'Acide Acétylsalicylique pour une asthénie. Présente en fibroscopie, 5 ulcères jeunes dont 2 saignant abondamment, situés sur la grande courbure gastrique et la portion verticale de la petite courbure. Après 5 jours de réanimation, puis 15 de traitement anti-ulcéreux, qui amènent un début de guérison, le malade avoue qu'il se fait apporter, dans le service, en cachette, de l'Aspirine, de l'extérieur, pour calmer des céphalées !...

Observation n° 46 : malade n° 42 : Marcel LAV..., 68 ans, M.

Adressé pour hémorragie digestive chez un sujet porteur d'une hernie hiatale. Prend, de lui-même de l'Aspirine pour une raison imprécise. Avait présenté en 1970 des hémorragies diffuses sous anticoagulants. 9 jours d'hospitalisation et 2,5 litres de sang ainsi que du Bismuth permettent d'obtenir la guérison du malade.

Observation n° 47 : malade n° 43 : Gisèle SEN..., 61 ans, F.

Adressée pour érythème polymorphe. Présente une hypertension artérielle modérée, traitée par une préparation à base de Clorexolone (Spéciatensol), à laquelle est déjà adjointe du Gluconate de Potassium. Découverte biologique et électrique d'une hypokaliémie importante à 2,6 mEq par litre, qui entraîne la suppression du diurétique en cause et la prise de Chlorure de Potassium.

Observation n° 48 : malade n° 44 : Huguette AGE..., 38 ans, F.

Adressée pour allergie cutanée médicamenteuse. La malade prend, pour une bronchite une thérapeutique poly-médicamenteuse (Netux, Chymocycline, Neutraphylline, Papavérine, Phénobarbital, Ipécopan, Soframycine, Hydrocortisone) représentant 11 principes différents, dans laquelle on remarque l'utilisation en double d'Opiacés. Il n'a pas été possible de déterminer, avec exactitude le produit en cause ou l'association de produits. Le traitement à base de Corticoïdes et d'anti-histaminiques permet la guérison en 8 jours.

Observation n° 49 : malade n° 45 : José-Maria MER..., 44 ans, M.

Adressé pour gastralgies sous Indométacine (Indocid) dont on nous demande de faire le bilan. Il n'existe, en fait, aucune anomalie anatomique. A signaler, cependant, un épisode de gastralgies, l'année précédente. La suppression du médicament et l'adjonction de pansements gastriques amènent la disparition des douleurs rapidement.

Observation n° 50 : malade n° 46 : Louis HEF..., 58 ans, M.

Malade présentant un épithélioma de la carena bronchique en fin d'évolution. Depuis plusieurs semaines sous Methylprednisolone (Solu-Médrol), revient dans le service, présentant, outre son néoplasme, un syndrome cushingoïde avec amyotrophie, vergetures, faciès bouffi et pourpre, ostéoporose diffuse, etc...

On n'arrête pas le traitement et le malade décède au bout de 39 jours en insuffisance respiratoire terminale, en présentant une amyotrophie considérable.

Observation n° 51 : malade n° 47 : Nelly POM..., 77 ans, F.

Adressée pour hyperkaliémie (6,2 mEq par litre) chez une diabétique, artéritique, insuffisante cardio-rénale. Prenait du Furosémie (Lasilix) depuis longtemps et avait récemment été mise au Chlorure de Potassium par un médecin autre que son médecin traitant habituel, à titre préventif d'une hypothétique hypokaliémie.

Présente une hyperkaliémie biologique avec troubles électrocardiographiques. La suppression du Potassium fait disparaître le trouble ionique. Il s'agit, en fait, d'une malade très fragile, qui décèdera en 1976, d'artérite, stade IV, opérée, et qui présentera, lors d'un autre séjour en 1976, des troubles secondaires à une intoxication digitalique, puis des hypoglycémies répétées par insuffisance d'élimination d'origine rénale, avec surcharge sanguine d'antidiabétiques oraux.

Observation n° 52 : malade n° 48 : Joseph TOU..., 74 ans, M.

Malade arrivé en coma irréversible et qui décèdera en quelques heures d'une hémorragie cérébro-méningée massive. Bien qu'ayant 74 ans, étant diabétique et hypertendu, prenait depuis 6 ans de l'Acénocoumarol (Sintrom) pour un infarctus myocardique guéri et non récidivé jusque là. Dès l'entrée, la ponction lombaire ramenait un liquide céphalo-rachidien peu différent de sang pur ; l'état clinique était, bien évidemment, au-delà de toute ressource thérapeutique.

Observation n° 53 : malade n° 49 : Louis BOU..., 58 ans, M.

Diabétique connu, totalement indiscipliné et négligé, présentant une tare vraisemblablement génotypique de la coagulation, éthylique sans cirrhose hépatique (fonctions hépatiques normales), porteur d'une arythmie cardiaque ayant entraîné une insuffisance ventriculaire droite. A l'occasion d'une bronchite récente, a pris, de lui-même, entre 3 à 4 g quotidiens d'acide Acétylsalicylique.

A l'entrée, outre des plaies infectées des jambes, présente un purpura des membres inférieurs, discrètement nécrotique et bulleux par places. Le simple arrêt de l'Aspirine et les soins de propreté locale amènent la guérison en 16 jours environ.

A noter que ce malade présente une hémorragie occulte (anémie déperditionnelle) d'étiologie vraisemblablement intriquée. Coagulopathie, diabète, salicylés, mais dont on n'a pu trouver l'origine malgré un bilan minutieux. La seule chose réellement patente, est l'existence d'une atteinte rénale, d'origine vraisemblablement diabétique avec petite protéinurie. Néanmoins, cette anémie a nécessité la transfusion de 2 litres de sang, mais n'a pas récidivé après la prise d'Acide folique (?)

Observation n° 54 : malade n° 49 : Louis BOU..., 58 ans, M.

Voir observation précédente. Au cours du séjour, en raison des plaies de jambes chez ce diabétique, a pris 2,50 g par jour de Pristinamycine (Pyostacine) pendant 8 jours puis en raison de la poursuite de la fièvre à 38°, depuis le début de la prise de l'Antibiotique, 2 g par jour d'Erythromycine pendant 10 jours. Les antibiotiques ont été prescrits à partir d'un antibiogramme sur culture d'un prélèvement de plaie. Fièvre depuis le début des antibiotiques, qui cessera le lendemain de leur arrêt, pour ne plus réapparaître ensuite. Donc, fièvre vraisemblablement d'origine iatrogène durant 18 jours.

Observation n° 55 : malade n° 50 : Julie PAS... 73 ans, F.

Malade présentant une attaque d'angor, faisant évoquer une menace d'infarctus myocardique pour laquelle elle avait été mise, dans le service, sous Heparinate de Calcium (Calciparine) à la dose de 0,5 mg 2 fois par jour. Présentait, dès l'entrée, une petite hypotension orthostatique. Fait une chute au lever un matin, qui cause un hématome de fesse nécessitant l'arrêt des anticoagulants et leur neutralisation puis, des soins locaux pendant 10 jours.

Observation n° 56 : malade n° 51 : Marius GUI..., 85 ans, M.

Adressé pour pneumopathie traînante chez un vieillard, avec chute tensionnelle récente. Prend depuis quelques temps, une association d'Iproclozide (Sursum) et de Propériciazine (Neuleptil) pour une angine de poitrine et une sénilité psychique. Présente une hypotension orthostatique importante (140/70 couché et 80 debout), cause d'une chute avec traumatisme cranien et perte de connaissance. L'arrêt des neuropsychotropes et la prise de Dihydroergotamine et d'une association de Chlorhydrates de Dimethyl-Xanthine (Praxinor), permettent une amélioration de la tension artérielle (11 debout) au bout de 19 jours de traitement.

Observation n° 57 : malade n° 52 : Jean-Marie BRI..., 48 ans, M.

Hospitalisé pour une crise angineuse spontanée prolongée et récidivante.

Malade sous Acénocoumarol (Sintrom) depuis une coronarographie qui a montré une sténose coronaire. Indiscipline totale : ne surveille pas sa coagulation, aucun régime, fume... Fait une chute sur le genou gauche alors que son taux de prothrombine est inférieur à 15 %. Hémarthrose douloureuse qui est traitée par ponction (20 cm³), antalgiques, rééquilibration du traitement anticoagulant.

Observation n° 58 : malade n° 53 : Marcel BLA..., 69 ans, M.

Adressé pour hémorragies digestives chez un cirrhotique.

Malade présentant une cirrhose hépatique d'origine éthylique, ayant fait une première décompensation en 1970 et qui prend depuis, comme traitement, 15 mg par jour de Prednisolone (Solupred). Récemment, a présenté d'importantes douleurs dorso-lombaires que l'on peut rattacher à un tassement de la douzième vertèbre dorsale par ostéoporose. Le traitement s'est borné à arrêter la corticothérapie sans trop de problème.

Observation n° 59 : malade n° 53 : Marcel BLA..., 69 ans, M.

Même malade que précédemment, qui, pour calmer ses douleurs vertébrales, a pris de lui-même 2 à 3 g par jour d'Acide Acétylsalicylique, alors qu'il est sous corticothérapie pour cirrhose hépatique avancée.

Présente une hémorragie digestive gravissime qui contribue à déséquilibrer la cirrhose et entraîne une poussée oedémato-ascitique. Les divers examens mettent en évidence une hypertension portale qui nécessitera une intervention chirurgicale pour "bouton de Priotton". Le traitement de l'hémorragie a demandé une véritable réanimation, en particulier des transfusions sanguines répétées et 35 jours d'hospitalisation.

Observation n° 60 : malade n° 54 : Danièle DUC..., 31 ans, F.

Malade adressée pour pneumothorax spontané droit et qui présente, en fait un infarctus pulmonaire, secondaire à la prise d'Acide Aminocaproïque (Hémocaprol), prescrit pour des méno-métrorragies qui, en fait, nécessiteront un curetage chirurgical. L'épisode pathologique a été traité par des anticoagulants pendant 16 jours. A noter une embolie pulmonaire post-opératoire en août de la même année.

Observation n° 61 : malade n° 55 : Marie-Thérèse GEN..., 42 ans, F.

Malade adressée pour sciatique radiculaire récidivante. Présentait, en fait, une sciatique tronculaire par traumatisme nerveux, lors d'injections intra-musculaires pratiquées par la voisine de la malade. Il a fallu 16 jours pour arriver à faire le diagnostic car, lors de l'interrogatoire d'entrée la malade n'avait pas signalé cet incident, et, pour la mettre à un traitement décontracturant et antalgique.

Observation n° 62 : malade n° 56 : Juliette ARB..., 46 ans, F.

Malade présentant un syndrome dépressif réactionnel, traité par une association de 100 mg de Levomepromazine (Nozinan) et 50 mg d'Imipramine (Tofranil). Alors que sa tension artérielle normale est à 120/70, elle présente, sous traitement, des vertiges et une tension artérielle debout à 75/40. La diminution de moitié de la Levomepromazine et la prise de Dihydroergotamine permettent une normalisation à 110/60 en 10 jours.

Observation n° 63 : malade n° 57 : André GRE..., 49 ans, M.

Adressé pour malaises, de type hypoglycémique depuis peu, chez un diabétique de type gras, traité depuis 4 ans par du Glibenclamide (Daonil).

Il s'agit d'un éthylique, cirrhotique, qui vient de subir une cure de désintoxication et prend, à titre antabuse, du Disulfirame (Espéral) depuis quelques jours. Après quelques tâtonnements, on peut prouver que l'agent causal des malaises est l'association Glibenclamide-Disulfirame, l'emploi séparé de chaque médicament restant, à chaque fois, sans effet. La prévention a consisté en l'arrêt simple du Glibenclamide et la mise au régime diabétique avec poursuite du Disulfirame.

Observation n° 64 : malade n° 58 : Josefa CAB..., 78 ans, F.

Adressée pour une hypotension artérielle qu'on ne retrouvera pas dans le service. Présente un purpura thrombopénique associé à une leucopénie (20 000 plaquettes et 3 000 globules blancs/mm³). Les divers bilans hématologiques sont normaux, mais on apprend par l'interrogatoire que la malade prend régulièrement 900 mg par jour de Pyrazinobutazone (Carudol) pour une arthrose douloureuse. La suppression de celui-ci et l'apport de Corticoïdes amènent une amélioration nette au bout de 10 jours. Pour des raisons de défaut d'assurance, la malade sort très rapidement du service, avant qu'on ait pu constater sa guérison mais on apprendra, par la suite, la disparition définitive de la symptomatologie et la poursuite du traitement pendant un mois, à domicile.

Observation n° 65 : malade n° 59 : Lucien DEL..., 75 ans, M.

Malade hypertendu, consultant sans les avoir averti, 2 médecins généralistes, et suivant les 2 traitements combinés. Présente une hypotension artérielle, facteur de lipothymies et d'asthénie, grâce à un mélange de Clonidine (Catapressan), Methyldopa (Aldomet), Hydrochlorothiazide (Esidrex) et Clorexolone (Spéciatensol). La suppression de ces divers hypotenseurs, la prise de Potassium, permettent un retour à la normale en 16 jours. La tension restera stable avec l'usage d'un seul hypotenseur.

Observation n° 66 : malade n° 60, Micheline CHA..., 64 ans, F.

Adressée pour accident vasculaire cérébral transitoire. La malade présente des sténoses vasculaires sylviennes et vertébro-basilaires ; elle est mise à l'Héparinate de Calcium (Calciparine). Au cours du séjour, elle

présente un volumineux hématome de fesse post-traumatique et une hématémèse de moyenne importance, nécessitant une transfusion et l'arrêt des anticoagulants. Porteuse d'une hernie hiatale ignorée jusqu'à l'accident.

Observation n° 67 : malade n° 61 : Emile Paul AIL..., 74 ans, M.

Présente une thrombose pulmonaire alors qu'il prend régulièrement du Fosfrestrol Tetrasodique (ST 52) pour un adénocarcinome prostatique. Dans ce cas précis, la responsabilité de l'oestrogène est vraisemblablement limitée car on doit noter le rôle favorisant et peut-être prépondérant d'une intervention chirurgicale sur le larynx suivie de cobalthérapie, un mois auparavant (épithélioma laryngé). Donc, cas très particulier d'un patient porteur de 2 cancers différents, simultanés. L'infarctus pulmonaire a nécessité un traitement d'isocoagulation et l'arrêt de l'oestrogène en cause, repris ultérieurement sous forme de Diethylstilboestrol (Distilbène) après 13 jours d'hospitalisation.

Observation n° 68 : malade n° 62 : Edwige JAN..., 63 ans, F.

Malade prenant de petites doses de Prednisone (Cortancyl) depuis 13 ans pour une polyarthrite rhumatoïde. A la suite d'un contage, (hospitalisé pour bronchite 10 jours auparavant, la voisine de lit était atteinte d'hépatite virale) présente une hépatite d'emblée grave avec ictère pâle et passage rapide en coma. Décès au bout de 2 jours, sans traitement possible sur ce terrain immuno-déprimé. Dans ce cas précis, il est impossible de dire que le médicament soit responsable du décès mais il est probable qu'il a contribué à l'évolution péjorative.

Observation n° 69 : malade n° 63 : Henri DEL..., 60 ans, M.

Coronarien, traité par Acénocoumarol (Sintrom), qui prenait, à son gré, soit de l'Indométacine (Indocid) : 100 à 200 mg par jour, soit du Keto-profène (Profénid) à des doses équivalentes pour une arthrose de hanche et présentait, en outre, une hernie hiatale, silencieuse jusqu'ici. Fait des hématémèses brutales et gravissimes puisqu'elles entraînent le décès dans les 4 jours suivant l'hospitalisation, malgré le traitement intensif, par arrêt cardiaque, vraisemblablement dû à un "désamorçage" par anémie aigue. A noter que les anticoagulants n'ont jamais été complètement arrêtés mais on a troqué les anti-vitamines K par une héparine donnée, à dose iso-coagulante en raison d'un infarctus myocardique très récent.

QUATRIEME CHAPITRE

STATISTIQUES ET COMMENTAIRES

1 - STATISTIQUES

1.1 - Nombre d'observations ; Nombre de malades :

Nous avons retenu 69 observations concernant 63 malades soit 4,23 % des malades du service.

4 malades ont été le sujet de 2 observations, et 1 femme a présenté 3 accidents iatrogènes lors du même séjour.

1.2 - Répartition par sexes :

Nos observations se répartissent ainsi :

44 concernant des femmes soit 64 % ;

25 des hommes soit 36 %.

1.3 - Répartition par âge et moyenne d'âges :

1.3.1 - Répartition par âges : cf tableau n° 7.

On s'aperçoit d'emblée que les observations portent pour 65 % d'entre elles sur la tranche d'âge de 60 à 80 ans.

1.3.2 - Répartition par âge et par sexe : cf tableau n° 8.

1.3.3 - Moyenne d'âge :

La moyenne d'âge de nos 63 malades est de 63,9 ans ; les hommes sont plus jeunes (62,4 ans) que les femmes (64,8 ans).

1.4 - Répartition des observations dans l'année

cf tableau n° 9

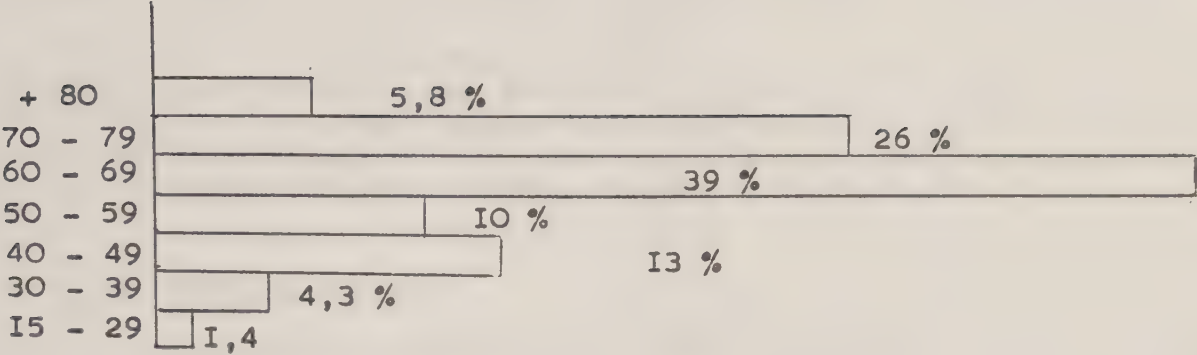


Tableau n° 7 : Répartition des âges.

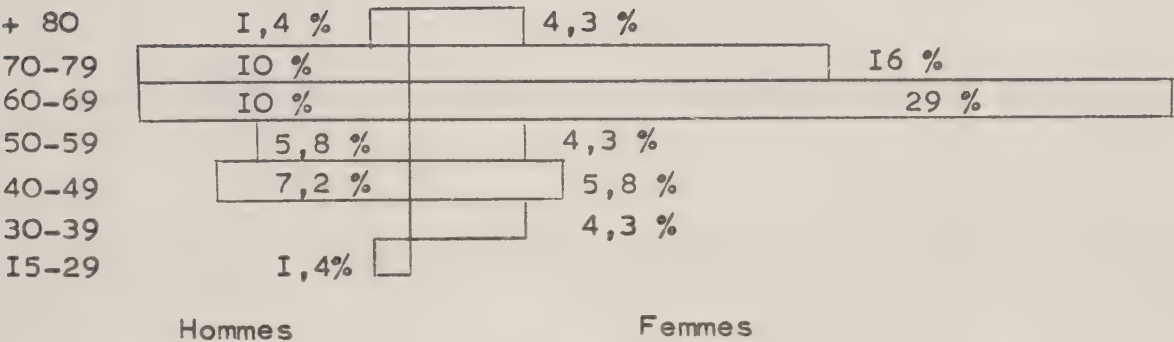


Tableau n° 8 : Répartition par âge et par sexe.

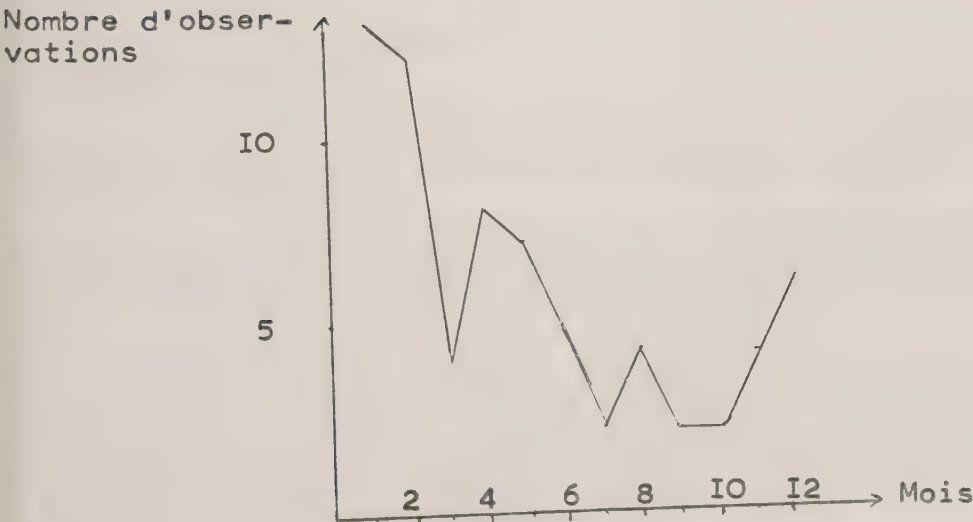


Tableau n° 9 : Répartition des observations dans l'année

1.5 - Séjour moyen :

La durée de séjour de nos malades a été en moyenne de 18,7 jours soit 6,7 jours de plus que le séjour moyen du service : augmentation de 56 %.

On notera que la durée moyenne de séjour des malades adressés pour une réaction adverse, connue ou non, est de 18,3 jours (52,5 % d'augmentation par rapport à la durée de séjour moyenne du service), mais surtout que ce sont des séjours d'une moyenne de 19,3 jours qu'ont fait les malades victimes d'un accident iatrogène créé par le service (augmentation de 60,8 %).

1.6 - Modes de sortie :

Les sorties de nos malades se répartissent comme suit :

52 sorties simples

1 transfert

10 décès : dont 5 de cause iatrogène à peu près certaine et 1 pour lequel nous considérons que la réaction adverse a eu un rôle "favorisant", sans être déterminant.

Les 5 malades victimes de pathologie iatrogène itérative sont sortis simplement ou ont été transférés.

1.7 - Comparaison entre pathologies supposées à l'entrée et à la sortie du service :

cf tableau n° 10.

On remarque cependant que seuls, 8 malades ont été adressés pour accident iatrogène (Observations n° 6 - 8 - 28 - 44 - 45 - 53 - 61 - 63).

1.7.1 - Redressement du diagnostic d'entrée

12 observations comportaient un diagnostic à l'entrée que nous avons considéré comme erroné à la sortie soit 17 % de diagnostics redressés par le service.

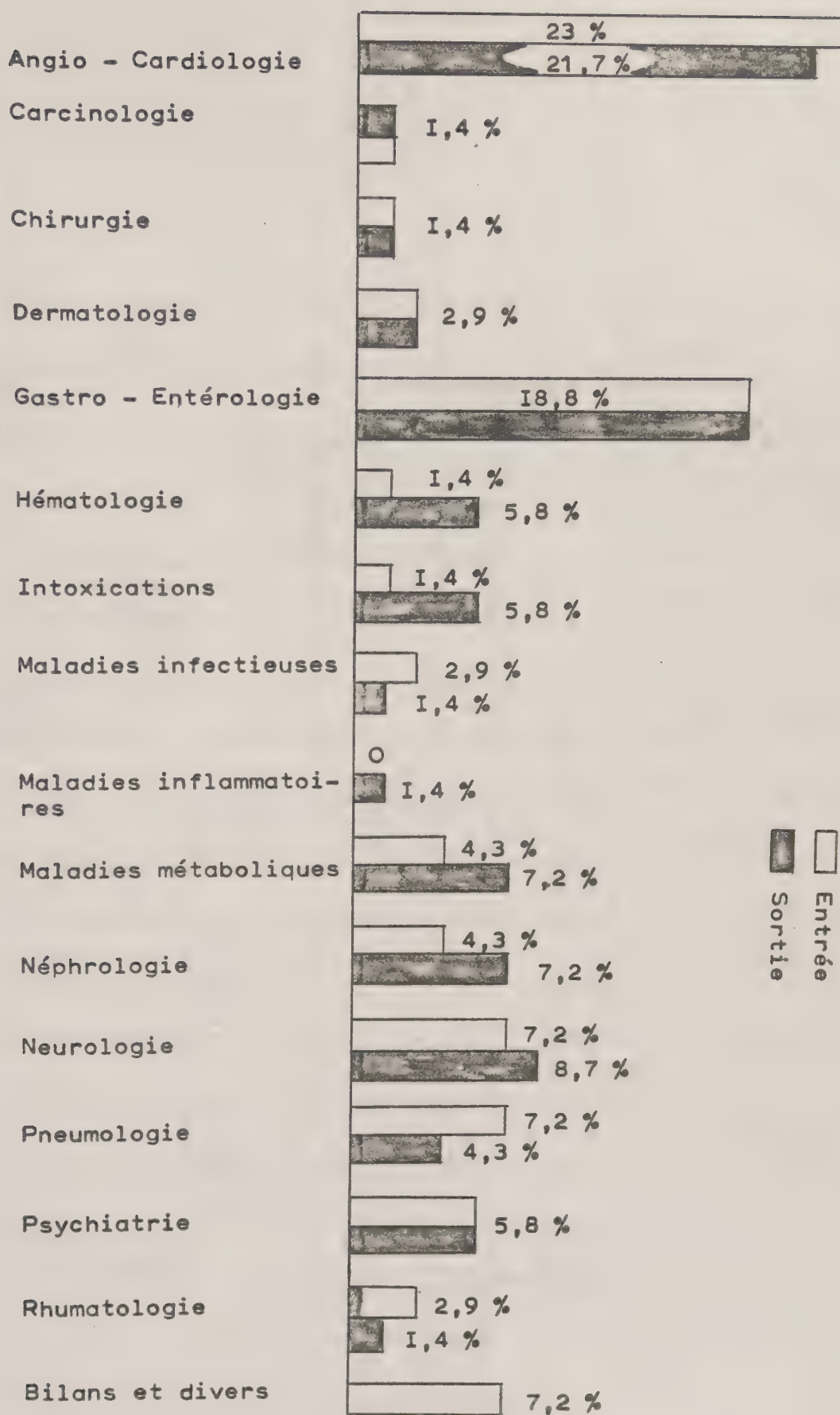
Exemples : - Observations n° 20 et 21 : malade insuffisante cardiaque traitée pour une tuberculose.

- Observation n° 41 : adressée pour insuffisance circulatoire cérébrale, présentait en fait une intoxication au Bismuth.

- Observations n° 12 et n° 44 : malades adressés respectivement pour gastro-entérite et pour baisse de l'état général d'origine vraisemblablement néoplasique, étaient en fait victimes d'une intoxication digitalique.

Cependant, ce redressement de diagnostic d'entrée est lui-même sujet à caution, le service faisant lui aussi des erreurs diagnostiques : observation n° 34 par exemple : le malade est sorti avec l'étiquette : aplasie médullaire d'origine leucosique vraisemblable mais non prouvée. L'évolution a permis d'affirmer qu'il s'agissait bien d'une aplasie mais d'origine toxique dont l'Indocid était responsable.

Tableau n° 10 : Diagnostics d'entrée et de sortie comparés.



Classe de Médicament														
	Accidents	Cardio-vasculaires	Cutanés	Digestifs	Dystrophiques	Hématologiques	Hémorragiques	Métaboliques	Neurologiques	Psychiatriques	Urologiques	Divers	Fièvre isolée	Choc toxique
Actes									2				3	
Antibiotiques			1*	1										
Anticoagulants						1	8							
Anti-inflamma- toires				1		1	11							
Antituberculeux				1					2	1				
Bismuth									1					
Cardio-vasculai- res non digita- liques		4	1	1							1			
Coagulants		1												
Corticoïdes				1	6			1						
Digitaliques		4												
Disulfirame								1						
Diurétiques		1					6							
Ethanol														3
Hypoglycémiants								2						
Insuline								1						
Neurotropes		4	1						2	1				
Oestrogènes		1		1										
Potassium				1										
Inconnus			2											

Tableau n° II

* x = nombre d'observations.

1.7.2 - Aspect bénéfique

Les accidents iatrogènes, par le bilan qu'ils ont entraînés, ont permis de préciser 18 diagnostics incertains soit 28 % et surtout la découverte d'une pathologie latente totalement ignorée : 5 hernies hiatales, 1 insuffisance rénale par adénome prostatique, 1 maladie de Biermer, 1 sténose oesophagienne, 1 sténose sylvienne et vertébrale.

1.8 - Niveaux de responsabilité iatrogène :

12 observations (17 %) concernent des malades victimes de réactions adverses reconnues ou soupçonnées et adressés pour cela dans le service .

22 observations (32 %) concernent des malades victimes d'accidents iatrogènes méconnus.

En somme près de la moitié de nos observations concernent des malades victimes de pathologie iatrogène exclusivement créée à l'extérieur du service.

17 observations (24,5 %) ont permis de découvrir ou de préciser une pathologie iatrogène associée à un état morbide sans relation avec elle.

Enfin le service porte la responsabilité de 1/4 (18 observations) des cas d'accidents, dont un mortel.

1.9 - Nature des accidents rencontrés

Angio-Cardiologie (16 %)	:	2 blocs Auriculo-Ventriculaires isolés
		3 Hypotensions artérielles
		4 Intoxications digitaliques
		2 Thromoboses pulmonaires
Dermatologie (5,8 %)	:	4 Eruptions allergiques
Gastro-Entérologie (10 %)	:	1 Diarrhée
		2 Gastralgies
		3 Ictères
		1 vomissement
Hématologie (2,9 %)	:	1 Aplasie médullaire
		1 Hypoprothrombinémie
Hémorragies (27,5 %)	:	1 Hémarthrose
		2 Hématomes de fesse
		1 Hématome de jambe
		2 Hématuries
		1 Hémorragie cérébrale
		10 Hémorragies digestives
		2 Purpuras

Maladies Dystrophiques (10 %)	:	3 Amyotrophies
		4 Ostéoporoses avec ou sans fractures
Maladies Métaboliques (16 %)	:	1 Diabète
		3 Hypoglycémies
		1 Hyperkaliémie
		6 Hypokaliémies
Neurologie (8,7 %)	:	1 Céphalée
		1 coma toxique
		1 Encéphalopathie
		1 Névrite optique
		1 Névrite sciatique
		1 surdité
Psychiatrie (2,9 %)	:	2 Etats hypomaniaques
Urologie (1,4 %)	:	1 Rétention d'urines
Divers (7,2 %)	:	3 Chocs toxiques
		2 Fièvres isolées

Donc les accidents hémorrhagiques sont les plus fréquemment rencontrés, puis les hypokaliémies et les intoxications digitaliques.

1.10 - Médicaments en cause

Antalgiques et Anti-inflammatoires (21,7 %) . Salicylés : 9 observations

. Indocid : 3 "

. Arlef : 1 "

. Profenid : 1 "

. Carudol : 1 "

Antibiotiques (13 %) : Ampicilline : 2 observations, Pyostacine 1,

Staphylomycine 1, Erythromycine 1

et 4 antituberculeux (Ethambutol, Streptomycine, Isoniazide, Rifadine).

Anticoagulants (14,5 %) : - Anti-vitamines K : 7 observations

dont - Sintrom : 5

- Previscan : 1

- Coumadine : 1

- Calciparine : 3 cas.

Digitaliques (5,8 %) : 3 intoxications à l'Acylanide et 1 à la Digitaline.

Médicaments à visée cardio-vasculaire autres que les digitaliques (10,1 %)

- Isoptine : 2 observations
- Catapressan : 1
- Aldomet : 1
- Papavérine : 1
- Caréna : 1
- - Dihydroergotamine : 1

Diurétiques (18,7 %) : - Spéciatensol : 3 observations

- Brinaldix : 2
- Esidrex : 1

Corticoïdes (11,6 %) : - Solu-Médrol : 2 observations

- Triamcinolone : 2
- Cortancyl : 1
- Solupred : 1
- Synacthène : 1
- Diaster : 1

Neurotropes (11,6 %) - Neuroleptiques : 4 observations (Haldol, Largactil, Nozinan et Neuleptil)

- Anti-dépresseurs tricycliques : 2 (Tofranil, Anafranil)
- Anxvolytiques : 1 (Seresta)
- I.M.A.O. : 1 (Sursum)

Divers (21,8 %) : Hormones : 3 observations (ST 52, Insuline)

- Alcool : 3 (Curéthyl)
- Potassium : 2
- Antidiabétiques oraux : 2 (Daonil)
- Bismuth : 1
- Coagulant : 1 (Hemocaprol)
- Antabuse : 1 (Espéral)

Actes : 2 observations : Ponction lombaire et Injection intra-musculaire

Inconnus ou indéterminés : 2 observations.

1.11 - Raisons de prescription

L'étude des diverses raisons pour lesquelles ont été prescrits les divers médicaments responsables d'accidents permet de relever 10 observations d'auto-médication volontaire plus ou moins justifiée, parfois sans raison. Dans 9 cas, il s'agit de l'emploi d'un salicylé et dans 1, de digitalique. Donc 14,5 % d'auto-médication et surtout 100 % des accidents dûs aux salicylés.

1.12 - Type d'accidents

19 accidents (27,5 %) sont en fait des dépassements du but thérapeutique recherché posant le problème du dosage du médicament employé et de la surveillance du traitement.

36 accidents (52 %) sont dûs à une réaction adverse connue et décrite avec le médicament employé.

4 accidents (5,8 %) sont totalement inattendus : 3 secondaires à l'altération du produit employé (Curethyl), 1 à l'association Daonil-Esperal, accident non décrit jusqu'ici à notre connaissance.

Enfin, nous l'avons dit, 10 accidents sont le fait d'une auto-médication inadéquate.

1.13 - Dosages

Dosage normal : 33 observations (48 %) relatent des accidents iatrogènes survenus avec des médicaments employés au dosage normal.

Dosage normal chez un allergique : 1 observation (1,5 %).

Surdosage absolu : il ne s'agit pas, nous l'avons dit de surdosage par erreur thérapeutique. Les observations n° 8 et 57 font état de surdosage en anticoagulant.

On sait la difficulté d'obtenir un taux de prothrombine stable chez certains malades sous antivitamines K, soit du fait d'une sensibilité particulière au produit, soit par erreurs diététiques en hygiéniques associées.

Quant aux observations n° 10 et 12, il s'agit d'inobservation des prescriptions de la part du malade soit par indiscipline, soit par incapacité mentale.

Donc 4 observations (5,8 %) du surdosage absolu.

Surdosage relatif : 4 observations (5,8 %) de surdosage par insuffisance d'élimination d'un médicament correctement administré.

Usage de médicaments altérés : 30 observations (4,3 %). L'altération n'était évidemment pas connue avant l'administration du produit. Ce n'est que la répétition des accidents, survenus en un laps de temps très court qui a permis de suspecter l'altération du médicament.

Associations : 11 observations (16 %). Il s'agit des accidents créés par une association, agissant comme une entité pathogène et non pas l'un des constituants d'une association (dans cette éventualité, les 69 observations seraient des accidents secondaires à des associations...).

Dosage normal mais malade porteur d'une tare connue ou non, pouvant favoriser l'apparition de la réaction adverse : 15 observations (21,7 %).

Enfin, dans 2 observations le dosage est resté inconnu.

1.14 - Examens biologiques

Ils sont, en partie, la preuve du caractère iatrogène de la pathologie observée, mais ils sont simples la plupart du temps.

77 % des observations font état de dosages biologiques sanguins ou urinaire courants,

21,8 % ont eu un électrocardiogramme au moins,

16 % ont eu des radiographies simples et 14,5 % avec contraste,

10 % ont fait l'objet de consultations spécialisées,

10 % également de manoeuvres endoscopiques,

4,3 % ont nécessité le recours à des examens biologiques spécialisés,

2,9 % à un électroencéphalogramme et

1,5 % à un électromyogramme.

Enfin 10 % des observations n'ont pas eu d'examens biologiques.

1.15 - Types de traitement

- Suppression du produit responsable et administration de médicaments divers : 40 observations (58 %).

- Diminution des doses du produit responsable et administration de médicaments divers : 2 observations (2,9 %).

- Administration de médicaments divers avec maintien du produit responsable : 1 observation (1,45 %).

- Suppression du produit responsable : 14 observations (20 %).

- Diminution des doses du produit responsable : 9 observations (13 %)

- Absence de tout traitement : 3 observations (4,3 %).

1.16 - Evolution de la maladie primitive

- Guérison : 15 observations : 21,7 %.

- Guérison avec séquelles : 4 observations : 5,8 %.

- Rémission : 9 observations : 13 %.

- Evolution défavorable : - Chronicité : 24 observations : 34,8 %.
- Complications : 6 observations : 8,7 %.
- Décès : 5 observations : 7,2 %.

Les décès sont dus à : - une encéphalite virale

- une polyarthrite rhumatoïde
- la sénilité
- un épithélioma bronchique
- un accident vasculaire cérébral

Le décès dû à la sénilité a été en grande partie favorisé par la pathologie iatrogène présentée : malade cachectique, présentant un désordre ionique humoral majeur, aggravé par des vomissements d'intoxication digitalique.

1.17 - Evolution de la maladie iatrogène

- Guérisons : 53 observations (77 %)
- Guérisons avec séquelles : 9 observations (13 %)
- Evolution défavorable : - Rechute : 1 observation (1,4 %)
- Chronicité : 1 observation (1,4 %)
- Décès : 5 observations (7,2 %)

Les décès sont dus à - un ictère cholestatique

- un diabète induit et troubles du rythme cardiaque
- une hémorragie cérébrale
- une hépatite
- une hémorragie digestive.

1.18 - Influence de l'accident iatrogène sur la maladie primitive :

Dans 13 de nos observations (19 %), l'accident iatrogène a influé sur l'évolution de la maladie primitive la plupart du temps de façon défavorable.

1.19 - Coût financier des accidents iatrogènes

Le prix de journée moyen pour l'année 1975 dans le service était de 161,94 F. L'évaluation du coût de la pathologie iatrogène n'est en fait qu'une sous-estimation car elle ne tient compte que des journées d'hospitalisation, sans tenir compte des divers à-côtés tels que coût des consultations spécialisées, des K endoscopiques ou électrocardiographiques, indemnités journalières salariales etc... De plus nous n'avons pu effectuer ce calcul qu'en ce qui concerne 38 observations pour lesquelles le séjour hospitalier n'avait qu'une cause uniquement iatrogène, représentant 606 journées, dont 20 de soins intensifs à 669,75 F de prix de journée.

Nous arrivons au prix de 2850 F par malade. Si nous répartissons ce coût sur l'ensemble des malades de notre étude nous pouvons dire qu'un accident iatrogène a coûté en médecine B en 1975 environ 1720 F.

En répartissant ces chiffres sur les 18541 journées du service nous estimons que le malade iatrogène a coûté environ 5,80 F par journée d'hospitalisation soit 3,6 % du prix de journée.

1.20 - Antécédents de pathologie iatrogène

13 malades soit 20,6 % présentaient des antécédents divers d'accidents iatrogènes allant de l'hématome de fesse par intra-musculaire sous anticoagulants jusqu'à l'embolie pulmonaire post-opératoire. Cependant il faut remarquer que l'accident le plus fréquemment rencontré est là encore l'hémorragie aux anticoagulants (5 observations). Nous notons aussi 2 accidents d'hypoglycémie chez des diabétiques traités.

1.21 - Facteurs favorisants

Dans 30 de nos observations (43,5 %) nous avons décelé un facteur au moins, pouvant favoriser à titre divers, l'apparition de l'accident iatrogène.

Le plus typique a été la découverte d'une hernie hiatale ignorée dans 5 de nos observations (n° 11 - 33 - 46 - 66 - 69). Mais force est de reconnaître qu'un nombre non négligeable d'accidents est favorisé par l'indiscipline totale ou le laisser-aller du malade : 7 observations (10 %).

1.22 - Attitude des malades

Lorsque nous leur avons expliqué que leur maladie était d'origine iatrogène, nos malades ont eu des réactions particulièrement variées à tel point que lorsque nous avons repris les 69 observations après leur recueil, nous avons utilisé 28 qualificatifs différents. Nous avons été amené à réduire cette pléthore qualificative et nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

29 % se désintéressent ou semblent se désintéresser totalement de l'origine de leur maladie, ou ont une attitude fataliste,

53 % réagissent de façon modérée soit "positivement", (34 %) en faisant part de leur intérêt ou de leur soulagement soit "négativement" (19 %) exprimant leur mécontentement.

Mais finalement peu de malades (5,8 %) ont une attitude revendicative ou accusatrice ce qui nous a semblé assez étonnant.

1.23 - Reprise ultérieure de la thérapeutique responsable

Dans 70 % des cas, nous avons décidé d'arrêter définitivement l'agent supposé responsable. Dans les 30 % restants des cas, l'arrêt du médicament en cause ne nous a pas semblé être une nécessité et la pathologie présentée a pu être traitée de façon satisfaisante malgré la présence d'un agent nociceptif. Cependant, pour 3 observations (n° 14 - 16 et 50) le maintien de la thérapeutique nuisible a été regretté a posteriori.

1.24 - Gravité immédiate de l'accident

Nous avons répartis les accidents sous quatre rubriques différentes :

Vitale : la vie du malade a été en jeu pendant un certain temps, malgré le traitement.

Importante : la vie du malade a été en jeu, sans traitement et / ou séquelles graves.

Modérée : la vie du malade n'a jamais été en danger, mais sa santé a été notablement altérée et / ou séquelles légères.

Faible : Incident passager n'altérant que faiblement la santé ou le bien-être du malade.

Selon ce classement, nous répartissons nos observations ainsi :

Accidents vitaux : 27 %

Accidents importants : 26 %

Accidents modérés : 26 %

Incidents : 21 %.

2 - DISCUSSION ET COMMENTAIRES

2.1 - Difficultés de comparaison

Nos commentaires seront en fait assez personnels car nous n'avons pas retrouvé dans la bibliographie de travaux suffisamment identiques au nôtre pour servir de point de repère. Jusqu'ici en effet, à part quelques cas, ces travaux se sont déroulés soit dans des hôpitaux hospitalo-universitaires à services spécialisés soit, aux Etats-Unis, en regroupant les données de plusieurs hôpitaux et surtout, dans tous les cas, n'ont été comptabilisés que les accidents iatrogènes créés dans un service donné.

2.2 - Répartition par sexes

Nous avons été particulièrement surpris de la disproportion de la "sex ratio" des accidents iatrogènes : 2 femmes pour 1 homme et ce d'autant que les diverses études du Centre de Pharmaco vigilance de Lyon (69, 126, 129) font état d'une fragilité masculine plus importante.

Par ailleurs, la répartition des sexes dans le service, nous l'avons vu est légèrement en faveur des femmes, mais de façon non significative.

Cependant, en reprenant la thèse de A. Jactat (103), travail qui présente le plus de similitude avec le nôtre, nous nous sommes aperçus que son échantillon de population était strictement comparable au nôtre : 64 % de femmes pour 36 % d'hommes.

Nous ne voyons pas d'explication plausible à cette particularité, sinon, mais est-ce vraiment une explication ? qu'il existe un terrain féminin finalement plus sensible aux agressions médicamenteuses...

2.3 - Ages

Au contraire, en ce qui concerne cette caractéristique, la population de notre étude est conforme à celle des autres travaux :

- prédominance des sujets de plus de 60 ans, avec âge moyen élevé : les raisons en sont la plus grande sensibilité vis-à-vis de la toxicité médicamenteuse et surtout l'accroissement de la consommation de médicaments.

- prépondérance, pour ne pas dire exclusivité des femmes de plus de 80 ans à mettre sur le compte de leur longévité supérieure.

2.4 - Répartition dans l'année

La comparaison des deux courbes de répartition des malades au cours de l'année dans le service et pour notre travail permet d'illustrer les carences de recueil des observations en l'absence du responsable (Juillet et dernier trimestre).

Cependant, on peut définir 2 périodes creuses dans l'année qui sont les mois de mars et de septembre-octobre, c'est-à-dire la fin de l'hiver et la fin de l'été qui correspond, dans notre région, au départ des vacanciers...

2.5 - Séjour moyen

L'étude des diverses durées de séjour permet deux remarques :

- les malades adressés pour accident iatrogène restent plus longtemps dans le service que les autres,

- ce sont aux plus longs séjours qu'arrivent les accidents créés dans le service.

En conclusion, nous pouvons affirmer que la longueur du séjour est facteur de iatrogénie :

parce que : - plus le séjour est long plus il y a de prises médicamenteuses. Par ailleurs, la plupart des malades, une fois chez eux abandonnent très rapidement tout ou partie du traitement, ce qui ne se passe pas à l'hôpital.

- peut-être y-a-t-il avec le temps, une certaine habitude du personnel soignant, médical ou non, qui avec l'éloignement de la prise de contact et de l'observation d'entrée, finit par oublier certains antécédents ou à confondre certaines contre-indications entre plusieurs malades. Ce n'est certainement pas fréquent, mais il faut bien reconnaître que cela arrive, ou alors comment expliquer certaines erreurs comme, par exemple, les injections intra-musculaires à des malades sous anticoagulants?

2.6 - Modes de sortie

Le chiffre de 7,2 % de nos observations se terminant par un décès de cause iatrogène paraît assez élevé surtout si on le compare aux résultats de Jactat (1,5 %). Cependant cela représente 4,5 % des décès du service et 0,33 % des hospitalisés ce qui correspond tout à fait à ce qu'il ressort des autres études de ce type : 0,22 à 0,44 % des hospitalisés.

Nous comptons parmi nos décédés 3 hommes et 2 femmes, soit 60 % d'hommes. Il faut reconnaître que notre échantillon de décédés est trop petit pour pouvoir se livrer à des déductions d'ordre statistique, mais il est cependant troublant de relever que si plus de femmes sont victimes d'accidents iatrogènes, il en meurt plus d'hommes : en particulier, deux de nos décédés sont morts d'hémorragie secondaire à la prise d'anticoagulant. Ce type d'accident, dans notre travail comme dans les autres est presque exclusivement rencontré parmi la population masculine, ou du moins de façon particulièrement prépondérante.

2.7 - Redressement du diagnostic d'entrée

Ce chapitre permet de se rendre compte combien la notion de pathologie iatrogène est méconnue dans l'esprit des praticiens. En effet, 3/4 de nos observations (51 exactement) font état d'accidents créés en dehors du service et seulement 8 malades (16 %) sont arrivés avec un diagnostic de réaction adverse posé par le médecin traitant. Il est donc indiscutable qu'un gros effort d'information médicale doit être fait sur ce sujet.

2.8 - Nature des accidents

La nette prépondérance des accidents hémorragiques que nous observons existe dans l'immense majorité des autres travaux effectués sur ce sujet, en particulier ceux du centre de pharmaco-vigilance Lyonnais qui fait état d'un pourcentage de 42,4 % en accidents de ce type, avec une nette dominante des hémorragies digestives ce qui est le cas de notre travail.

De même en ce qui concerne l'organe-cible préférentiel : le tube digestif (25 % de nos observations).

Nous relevons aussi la nette concordance entre notre travail et les autres données récentes en ce qui concerne les accidents neuropsychiques qui s'étendent entre 8,5 et 11,5 %.

Par contre notre étude fait état de résultats que l'on ne peut comparer en ce qui concerne la fréquence des accidents dermatologiques, hématologiques et métaboliques. En particulier nous n'avons relevé que très peu d'accidents cutanés (5,8 %) par rapport aux autres études : 19,7 % pour Jactat, 31,3 % pour Evreux et Coll. En ce qui concerne les hémopathies nous nous rapprochons (2,9 %) plus de l'école Lyonnaise (0,9 %) que des autres auteurs qui notent jusqu'à 21 % d'accidents. Quant aux troubles métaboliques nos 16 % d'accidents sont particulièrement élevés.

Nous trouvons deux explications à cette disparité :

- le recrutement particulier du service qui ne correspond pas à celui des autres études,

- la diversité des classements en ce qui concerne la morbidité observée.

2.9 - Nature du médicament en cause

Au contraire en ce qui concerne ce chapitre, il existe une concordance certaine entre les divers auteurs et nous ne divergeons qu'en ce qui concerne :

- l'importance des médicaments à visée cardiovasculaire : digitaliques, diurétiques et autres : 24 % dans notre travail (ce qui correspond à la thèse de A. Jactat : 26 %) contre en moyenne 4 à 6 % ailleurs. Cela est facilement explicable par l'orientation cardiologique du service.
- l'absence d'accidents sériques, la sérothérapie étant inexistante dans le service et même dans l'ensemble de l'hôpital.

Par contre nous nous situons dans les zones de pourcentage couramment observées en ce qui concerne les antiinflammatoires, les antibiotiques, les anticoagulants, les neuropsychotropes, les hormones etc...

2.10 - Raisons de prescription

Nous avons tenu à souligner l'importance de l'auto-médication avec, parfois, des produits hautement toxiques (cf Acylanide). Il est en particulier remarquable que nous n'ayons relevé aucun accident sur prescription médicale de salicylés, ce qui tend à prouver que le corps médical a été sensibilisé aux risques inhérents au maniement de ce type de produit. Ce qui n'est pas le cas du public, surtout rural, pour qui l'aspirine reste encore la panacée en partie par manque d'information mais aussi en partie sous la pression commerciale des fabricants qui recommandent l'utilisation de leur salicylé caché sous un nom particulièrement peu évocateur. Dans ce travail, 100 % des accidents aux salicylés le sont par auto-médication, chiffre à rapprocher de celui de N. Lery et Vigneau : 94 %.

2.11 - Facteurs favorisants

Nous avons remarqué l'importance du rôle de facteurs favorisant la pathologie iatrogène (presque 1 cas sur deux). Il est donc pensable que cette sorte de pathologie n'est bien souvent pas réellement accidentelle ou fortuite et qu'une fois sur deux elle serait évitable avec une meilleure connaissance de l'individu et des corrélations possibles entre telle ou telle particularité du sujet et la thérapeutique envisagée. Cela fait appel à la notion de détermination du terrain et d'un profil de risque médicamenteux fonction de ce terrain.

2.12 - En conclusion

Les accidents que nous avons présenté et analysé, ont comme particularité d'être extrêmement banals : aucun traitement spécialement dangereux, aucune pathologie traitée particulièrement exceptionnelle. Les malades victimes de ces accidents ne sont qu'un échantillon identique à la population totale du service ou de n'importe quel service de médecine générale, à quelques nuances près. Les médicaments employés l'ont été à des doses habituellement appliquées à de nombreux autres malades indemnes d'accidents.

Pourquoi, tel ou tel malade a donc, dans ses conditions, fait un accident ?

Pour certains nous l'avons montré, il y a eu une erreur soit d'origine médicale soit du fait du sujet lui-même. Mais ce n'est pas la majorité des cas, tant s'en faut. Force est donc de faire appel à un troisième facteur qui n'est ni la pathologie traitée, ni le médicament employé mais ce que nous avons appelé au paragraphe précédent : le terrain. Cela est certes une notion suffisamment vague et mal définie à l'heure actuelle, bien souvent déjà utilisée pour masquer un manque de connaissance. Nous ne cherchons pas à être accusé de banalité, mais nous pensons qu'il est temps de définir ce que peut être ce terrain en général et ses divers profils en particulier. Ceci ne pourra être réalisé que par une étude de grande envergure, collectant, analysant et synthétisant de très nombreux travaux ponctuels, à condition que ceux-ci soient tous réalisés à partir des mêmes bases, des mêmes définitions et dans des conditions superposables. Ces travaux de base ne seront réalisés que s'ils sont incités par l'organe collecteur et c'est à notre avis le rôle d'un organisme comme l'O.M.S. et les Centre de Pharmaco-vigilance qui en dépendent : définir des bases précises de travaux, inciter des études ponctuelles dans de nombreux services hospitaliers, y compris (surtout peut-être) dans des petits hôpitaux régionaux drainant une population non triée, puis collecter ces travaux pour les analyser et faire la synthèse de ces analyses. Travail de longue haleine, mais dont les résultats, nous en sommes persuadés, déborderaient largement le cadre de la iatrogénie.

C I N Q U I E M E C H A P I T R E

QUELQUES PROPOSITIONS

A la fin de notre analyse, il importe de proposer des moyens qui permettent de réduire ce secteur de la pathologie et surtout de les mettre en oeuvre. Pour cela, nous pensons qu'il convient d'employer des méthodes essentiellement pratiques, immédiatement réalisables par tous et à tous les niveaux.

1 - Au niveau des produits, donc des producteurs et de leurs délégués.

Nous souhaitons que soit entrepris un effort de clarté dans la présentation du médicament, concernant les possibles "nuisances" de chacun, sans se borner comme bien souvent aux simples indications et contre-indications, mais en ouvrant systématiquement dans les diverses brochures publicitaires, et surtout dans le Dictionnaire VIDAL, une rubrique "effets secondaires" ou "réactions adverses possibles" pour chaque spécialité, comme le font déjà certains laboratoires.

2 - Au niveau du médecin praticien.

C'est lui qui est en première ligne, mais il lui est difficile, sinon impossible, de centraliser et faire la synthèse de toutes les notions diverses et éparpillées qu'il peut recevoir concernant la pharmacovigilance. Néanmoins, nous pensons que le praticien peut arriver, par son action, à influencer sur la fréquence de la pathologie iatrogène rencontrée dans sa clientèle.

Nous avons remarqué dans ce travail que l'organe cible préférentiel était le tube digestif. C'est pourquoi nous tirerons nos conclusions d'un article de Dupuy et Thiroloix intitulé : Iatrogénie digestive (64).

Dans la mesure du possible, suppression et sinon vigilance accrue, vis-à-vis :

2.1 - des prescriptions permanentes, ou au long cours, même de médicaments en apparence anodins (exemple : bismuth) à fortiori dangereux tels que les digitaliques ou les anticoagulants qui, bien que déjà étroitement surveillés, sont une cause encore fréquente d'accidents.

2.2 - des associations, surtout toutes faites. Nous avons noté, en particulier, dans l'une de nos observations (N° 48), l'usage simultané de deux spécialités associant toutes les deux, entre autres, des dérivés opiacés.

Il existe donc là une possibilité non négligeable de surdosage d'autant plus difficile à mettre en évidence que les produits en cause sont mêlés à d'autres constituants et cachés par eux à l'intérieur d'une même préparation.

Par ailleurs, chacun sait qu'il existe des associations dangereuses (cf une rubrique célèbre du Concours Médical : "les liaisons dangereuses"), et s'il connaît parfaitement les risques inhérent à des mélanges tels que calcium et digitaliques ou imipramines et IMAO, nul ne peut avoir présent sans cesse à l'esprit la liste de toutes les spécialités qui deviennent dangereuses associées aux antivitamines K ou aux sulfamides hypoglycémiantes par exemple.

2.3 - des thérapeutiques qui veulent tout traiter à la fois, l'indispensable et le superflu, la rhinite et l'hyperthyroïdie ou les verrues du patient présentant un ulcère gastrique en phase aiguë. Cela entraîne systématiquement un accroissement parfois considérable de l'ordonnance et une multiplication des risques par la simple augmentation du nombre des médicaments absorbés et les risques que peuvent entraîner leur association. Pour en revenir à l'observation n° 48 de notre étude, le malade prenait sous forme de préparations, 11 médicaments différents associés. Si l'on tient compte de toutes les combinaisons possibles entre chaque médicament, cela représente plus de 200 associations potentiellement dangereuses...

2.4 - à l'inverse des traitements superficiels, qui ne visent qu'à faire disparaître la poussée d'une maladie qui va se chroniciser sans tenter une éradication de fond. Cette attitude pousse aussi à la multiplication dans le temps des prises médicamenteuses lors des poussées ultérieures quasi inévitables et ajoute le danger d'associer certains médicaments à une pathologie organique que l'on peut avoir perdu de vue en période de rémission et qui s'accommodera mal de certaines spécialités.

3 - Au niveau hospitalier, il est nécessaire :

3.1 - comme le suggère A. JACTAT d'intéresser le personnel infirmier au problème de la iatrogénie, car lui aussi est partie prenante dans cette sorte de pathologie.

3.2 - de limiter volontairement la liste de la pharmacopée en usage dans chaque service et, dans la mesure du possible, standardiser les médicaments similaires à l'intérieur de tout l'hôpital. Tout médicament nouveau entre alors dans la liste en vigueur lorsque les thérapeutes sont persuadés de son importance ou de sa supériorité, prenant alors la place d'un autre. Il ne fait donc pas une entrée dans le service presque incognito comme c'est bien souvent le cas actuellement alors que peu de personnes sont au fait des réactions adverses possibles avec lui et que son maniement est encore peu connu.

3.3 - Les remarques ci-dessus (2°) concernant le danger des associations des thérapeutiques superflues ou superficelles restent d'autant plus valables à l'hôpital.

3.4 - enfin, il est indispensable de limiter la durée du séjour hospitalier, autant que faire se peut bien entendu. Nous avons noté que les accidents survenaient aux plus longs séjours, et dans la plupart des cas, apparaissaient après plusieurs jours sinon plusieurs semaines d'hospitalisation.

4 - Au niveau de l'enseignement universitaire et post-universitaire.

Récemment, lors d'une émission télévisée, le Professeur ROYER responsable du centre de pharmacovigilance de Nancy se plaignait amèrement de la légèreté de l'enseignement de la thérapeutique en France... Dans ces conditions, que peut être celui de la pathologie de la thérapeutique ?

Quant à l'enseignement post-universitaire, il serait facile dans chaque société, d'organiser des séances plus fréquentes consacrées aux effets secondaires et au maniement de certains médicaments, chacun faisant part de son expérience en la matière. Malheureusement, il faut avouer que ce sont les sujets de diagnostic ou de pathologie rare qui trouvent la meilleure place dans les programmes des E.P.U.

5 - Au niveau des pouvoirs publics.

Ils peuvent agir directement sur l'auto-médication et nous pensons que deux mesures faciles à prendre pourraient être rapidement appliquées :

a) La limitation plus stricte des médicaments en vente libre, en particulier ceux qui sont cause d'accidents fréquents, tels les salicylés ou certains antibiotiques.

b) L'arrêt d'une publicité, particulièrement douteuse lorsqu'elle prône l'utilisation de dérivés salicylés pour des troubles digestifs, (donc, par corollaire, les gastralgies...) ou d'antibiotiques avant une exposition à l'air froid... Le temps utilisé par les divers moyens d'information audiovisuels à pousser à la consommation de médicaments pourrait alors être utilisé, au contraire, à la freiner et à limiter l'auto-médication par une éducation intelligente du public, de façon identique à la publicité anti-tabac ou anti-alcool.

6 - Enfin, au niveau des malades eux-mêmes.

Il serait bon que chacun prenne conscience qu'il n'existe pas de médicament anodin et que toute prise inutile devient un danger inacceptable. Et lorsque tel patient doit suivre une thérapeutique à haut risque (anticoagulants, digitaliques, insuline...) ou présente une pathologie dont certaines complications par leur gravité ou leur rapidité d'apparition peuvent mettre ses jours en danger (diabète, insuffisance surrénale...) et / ou a présenté un ou plusieurs accidents thérapeutiques, qu'il porte sur lui une carte personnalisée indiquant clairement son traitement ou sa pathologie, de façon que puissent être mis en oeuvre le plus rapidement possible les moyens de guérison appropriés.

C O N C L U S I O N S

Ce travail étudie les différents aspects de 69 cas de pathologie iatrogène, retenus au cours de l'année 1975, dans un service de Médecine générale d'un Hôpital de 2ème catégorie.

Une introduction, après un bref aperçu historique, expose les buts et les moyens de ce travail : chiffrer les réactions adverses et proposer des moyens de la réduire ; étude essentiellement statistique effectuée sur des bases en grande partie clinique.

Un premier chapitre expose la situation et l'activité de l'Hôpital où ce travail a été effectué, puis présente le service de référence qui, en 1975, a traité 1488 malades, 729 hommes pour 759 femmes, d'un âge moyen de 55,2 ans. Le séjour moyen est de 12 jours. Il y a eu 111 décès soit un taux de mortalité de 7,4 %. Enfin, l'activité du service est orientée principalement vers l'angio-cardiologie ; viennent ensuite, par ordre décroissant d'importance : psychosomatique et psychiatrie, pneumologie, gastro-entérologie et neurologie.

Le deuxième chapitre traite des méthodes de collecte et de traitement des observations, en particulier, fait mention des difficultés de leur recueil et expose les critères de leur sélection. Suit une explication détaillée d'un tableau de traitement des observations en 30 points.

La quatrième partie reprend l'étude statistique de cette série selon les 30 points différents du tableau de traitement, en particulier :

- Prédominance de femmes : 64 %
- Age moyen élevé : 64 ans
- Importance de la durée du séjour : 18,7 jours, soit une augmentation de 2/3 par rapport au séjour moyen du service.
- 5 décès d'origine iatrogène : 0,33 % des malades hospitalisés.
- Prédominance des syndromes hémorragiques, de la pathologie digestive, des accidents dus aux salicylés et aux anticoagulants et, enfin, de l'auto-médication.
- Coût financier non négligeable : 5,80 F par journée d'hospitalisation de n'importe quel malade, soit 3,60 % du prix de journée du service.
- Fréquence importante de facteurs favorisant l'apparition de la pathologie iatrogène.
- Attitude des malades : assez calme et peu revendicatrice devant la notion de iatrogénie.

- Enfin, l'apparition d'une réaction adverse n'entraîne pas, obligatoirement l'arrêt de l'agent causal.

En conclusion, est proposée une série de moyens de réduction de ce secteur de la pathologie :

- Information accrue des médecins, hospitaliers ou non, du personnel infirmier, des étudiants et des malades.
- Recherche systématique de la prévention des possibilités de réactions adverses par les laboratoires fabricants.
- Frein à la consommation abusive des médicaments par l'action des pouvoirs publics.
- Enfin, centralisation des connaissances éparses et ponctuelles grâce à la création ou à l'accroissement d'activité d'organismes "synthétiseurs" régionaux, nationaux ou même internationaux tels les centres de pharmaco-vigilance.

Le Directeur
de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur Ag. J.P. NEIDHARDT

Le Président de la Thèse

Professeur L. REVOL

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 10 mars 1977

Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AIMARD G., LAURENT B., TROUILLAS P.
Tremblement d'intention et d'action par intoxication bismuthique.
Nouv. Presse Med. IV n° 39, p 2816 - 15 Nov. 1975.

- 2 - ANDRE J.M.
Colites aiguës iatrogènes après clindamycine et certains antibiotiques.
Nouv. Presse Med. IV n° 32, p 2337 - 4 Oct. 1975.

- 3 - ANNAT G., PEQUIGNOT J.M. et Coll.
Etude des sécrétions de rénine et des catécholamines dans un cas d'hypotension artérielle orthostatique : son intérêt physiopathologique.
Lyon Médical 228, 19, p 691 à 696 - 17 Août 1972.

- 4 - BALLIVET J., TRAQUET P.
Le traitement des états dépressifs par l'amitriptyline.
Rev. Med. de Dijon VII, 9, p 545 à 548, Dec. 1972.

- 5 - BANSILLON E., BERTOYE P. et Coll. 18°, 22°, 24° jeudis de l'Hotel de l'Europe
La maladie thérapeutique I.
Lyon Médical n° 24 - 11 Juin 1967
La maladie thérapeutique II
Lyon Médical n° 6 - 11 Février 1968
La maladie thérapeutique III
Lyon Médical n° 19 - 12 Mai 1968.

- 6 - BARBIZET J., DEGOS J.D.
Les paralysies tronculaires dans les traitements anticoagulants.
Entretien Bichat 1975.

- 7 - BARILLON A., GRAND A.
Incompatibilités et interférences des grandes médications cardiologiques.
Rev. Prat. XXVI, 59, p 4239 à 4246 - 1976.

- 8 - BARRAL C., FAIVRE M.
Accidents anaphylactiques imputés à la glafénine (5 cas).
Nouv. Presse Med. IV, n° 39, p 2797 à 2798 - 15 nov. 1975.

- 9 - BAUTERS F., CARON G.
Les anémies hypochromes ferriprivées de l'adulte : considérations diagnostiques, étiologiques et thérapeutiques (à propos de 344 observations).
Gaz. Med. de France. Tome 83, II - 16 Janvier 1976.

- 10 - BECQ, GIRAUDON D., SUDRE Y., POUPET ABADIE J.F.
Les accidents pseudo-infectueux des beta-lactamines.
Nouv. Presse Med. IV, N° 14, p. 1049 - 5 Avril 1975.

- 11 - BELAICH S., DEGAS R.
Toxidermies bulleuses.
Rev. du Prat. XXV n° 57, p 4525 à 4534 - 11 Déc. 1975.

- 12 - BENSASSON
Les accidents des antibiotiques (mise au point).
Suppl. Vie Med. Sept. 1969.

- 13 - BENVENISTE M., CROUZET J. et Coll.
Pemphigus induits par la D. pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde (Etude de 5 cas et recherche systématique des anticorps antisubstances intercellulaires de l'épiderme au cours du traitement).
Nouv. Presse Med. IV, n° 44, p 3125 à 3128 - 20 Déc. 1975.

- 14 - BERNARD J., DAUSSET J. et Coll.
Les cytopénies médicamenteuses.
Masson Ed. Paris 1965.

- 15 - BERNARD S. et Coll.
Anticoagulants et thrombolytiques.
Perf. du Prat. n° 136 - 137 - 25 Avril 1974
5 Mai 1974

- 16 - BERTHELOT P., SICOT C. et Coll.
Les hépatites médicamenteuses (études cliniques et biologiques).
Revue Française X. p. 140 à 172 - 1965.

- 17 - BERTOYE A., BERTRAND J.L.
Les accidents des antibiotiques.
Rev. Prat. XVIII, n° 32, p 4751 à 4766 - 11 Déc. 1968.

- 18 - BERTRAND P., LARCAN A., PIERRE A., BARBIER J., PASQUIS M.
Nécrose cutanée hémorragique par intolérance grave aux dicoumariniques.
Communication Soci. Med. Nancy - 11 janv. 1967.

19 - BEUMER H.M.

Adverse effects of β . Adrenergic receptor Blocking. Drugs on Respiratory. fonction.

Drugs VII, p 130 à 138 - 1974.

20 - BIGORIE B., AIMEZ P.

L'association triacétylloleandomycine. Tartrate d'ergotamine est-elle dangereuse ?

Nouv. Presse Med. IV n° 38, p 2723 à 2725 - 8 Nov. 1975.

21 - BINGLE J., SHINE I.

Sensitivity to anticoagulant.

Lancet 1959 - 2 - 377.

22 - BLANCHON P., PAILLAS J., GROSEILLE Y. et Coll.

Essai de classification des accidents hépatiques survenant en cours de traitement anti-tuberculeux comportant de la rifampicine.

Ann. Med. Int. XII. p 919 à 922 - 1974.

23 - BLOCH-MICHEL, GORINS, THEVENET

Retentissement de la cortico-thérapie sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien.

Presse Med. 78 - 599 - 1970.

24 - BOISMARE F., AUDISIO M.

Hypotension posturale provoquée par les neuroleptiques : controle rhéographique.

Thérapie XXVII, p 627 à 633 - 1972.

25 - BORDET F.

Pathologie et défense médicamenteuse.

Nouv. Presse Med. IV, 26, p 1937 à 1939 - 28 Juin 1975.

26 - BOULU R.G.

Intéactions médicamenteuses - Effets indésirables.

Actualités pharmaceutiques n° 129, p 27 à 38 - Janvier 1977.

27 - BOUR H.

Du risque imprévue au risque accepté.

Rev. du Prat. XV, 11, p 1299 à 1304 - 11 Avril 1965.

28 - BOURRAT CH., VIALA J.J., GUASTALLA J.P.

Neuropathie périphérique après absorption prolongée de maléate de perhexiline.

Nouv. Presse Med. IV, n° 35, p 2528 - 18 Oct. 1975.

29 - BRAUNER G.J.

Acide nalidixique - Photosensibilisation cutanée.
Amer. J. Med. 58, p 576 à 580 - 1975.

30 - BREMOND J.L., GUEROIS CL et Coll.

Les anémies iatrogènes.
Rev. Med. de Tours VIII - 7, p 735 à 751 - 1974.

31 - BRICAIRE H., LEPRAT J.

Les complications endocrino-métaboliques des traitements corticoïdes.
Rev. Prat. XXV, 15, p 1133 à 1147 - 11 Mars 1975.

32 - BUFFAT J.D.

Sarcomes actiniques. Complications tardives de la radiothérapie.
Schweiz. Hundschan. Med., 64, p 1139 à 1141 - 1975.

33 - BUGE A., RANCUREL G.

Les encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth (6 cas observés lors de traitements oraux au long cours).
Nouv. Presse Med. III, 36, p 2315 à 2320 - 26 Oct. 1974.

34 - BUGE A., RANCUREL G.

Les encéphalopathies myocloniques par les sels oraux de bismuth (2 synthèse de 22 observations personnelles).
Rev. de Med. XXIV - 1975.

35 - BUGE A., RANCUREL G.

Indications thérapeutiques des hypnotiques.
M.P. p 30 à 32 - 1er Mars 1976.

36 - BUISSIER J.R.

Syndrômes hypotenseurs orthostatiques d'origine iatrogène. Table ronde, sur la régulation orthostatique.
Monte Carlo 1969
Expansion Scientifique Française Paris 1970, p 243 à 266.

37 - CABANIEU G., BODET J. CL., POIRIER CL., ROCA J. CL.

La maladie à l'aspirine.
Bordeaux Med. VIII, 13, p 1553 à 1559 - Sept 1975.

38 - CACHIN et Coll.

Les ulcères gastroduodénaux de la corticothérapie.
Arch. Franç. Med. App. Dig. 55, p 1097-1966.

39 - CAMBIER J., MASSON M., DENOU R.

Encéphalopathie myoclonique et intoxication par les sels de bismuth.
Nouv. Presse Med. III, n° 44, p 2662 - 21 Dec. 1974.

40 - CAROLI J. et OPOLON P.

Hépatites cholostatiques médicamenteuses.
R.P. XVIII n° 15, p 2279 à 2289 - 21 mai 1968.

41 - CASEDEVANT B., SABAUT D., CLEMENTY J., DALLOCCHIO M.

Syncopes par torsades de pointes en rapport avec la prise de disopyramide.
Nouv. Presse Med. IV n° 2, p 2339 - 4 Oct. 1975.

42 - CASSAIGNE A., VERNANT P.

Traitements prolongés par les digitaliques.
Rev. Prat. III, XXVI, 49, p 3433 à 3447 - 1976.

43 - CAULIN Ch.

Les troubles digestifs d'origine médicamenteuse : les atteintes hépatiques et pancréatiques.
Presse Med. 79 n° 49, p 2230 à 2236 - 20 Nov. 1971.

44 - CHIVRAC D., CAPRON J.P.

Réaction générale grave après injection intra-veineuse de bromo-sulfone-phtaléine.
Arch. Franç. Mes maladies de l'appareil digestif n° 64, p 215 à 222 - 1975.

45 - CHUNG E.K.

L'intoxication digitalique.
Rev. du Med. XV, p 737 à 752 - 1974.

46 - COGWHEEL et Coll.

Consultants as managers.
Med. Offr. 125 - 73 - 1971.

47 - CONTE J., ADER J.L. et Coll.

Le traitement de l'hypotension orthostatique des hypotenseurs majeurs.
Essai de la dihydroergotamine.
Nouv. Presse Med. II, n° 26, p 1761 à 1764 - 30 Juin 1973.

48 - CRABLE J.

L'ulcère gastroduodénal et les corticostéroïdes.
Act. Gastro. Ent. Belge 29 - 495 - 1966.

49 - CRISTOL R. et Coll.

Les médicaments du trouble du rythme.
Le traitement anti-angineux.
Les hypotenseurs.
Les vasodilatateurs périphériques.
Les médicaments des veines et de la micro-circulation.
Digitaliques et tonicardiaques.
Le traitement anticoagulant : indication et surveillance.
Les diurétiques.
Perf. du Prat. n° 77 - 15 Mars 1972.

50 - DALMAIS M.J.

Le syndrome orthostatique en médecine générale.
Jour. Med. de Lyon, 52, 1203, p 313 à 322,- 20 Fev. 1971.

51 - DEBRAY-DURET

Ulcères gastro-duodénaux d'origine médicamenteuse.
Sem. Thér. 44, 71 - 1968.

52 - DECHY H.

Néphrotoxicité des céphalosporines, de la gentamicine et de leurs associations.
Perf. du Prat. 170, p 43 à 50 - 23 Mai 1975.

53 - DELACOUR G.

L'automédication vous concerne.
Sandorama n° 38.

54 - DELAHAYE J.P., LOIRE R., GENIN A.

Risques inhérents à l'utilisation des anticoagulants.
Rev. Prat. XV, n° 11, p 1355) 1362 - 11 Avril 1965.

55 - DEREN G., PETIET G. et Coll.

Choc anaphylactique mortel après injection d'enzymes protéolytiques.
Med. Leg. VI, n° 3, p 304 à 306 - 1973.

56 - DOMMERGUES J.P.

Incidents et accidents de la corticothérapie chez l'enfant.
Perf. du Prat. 170, p 21 à 28 - 23 Mai 1975.

57 - DOURTRELANT P.M.

Le médicament, malade du profit.
Le Monde - 16, 17, 18, 19 Avril 1975.

- 58 - DRY J., PRADALIER A.
Les hypoglycémies thérapeutiques.
M.P. p 7, 8 - 2 Décembre 1975.
- 59 - DRY J.
Migraines et traitements endocriniens oestrogénoprogestatifs.
M.P., p 41 - 2 Déc. 1975.
- 60 - DUHME D.W., GREENBLATT D.J., KOCH-WESER J. (Boston, Massachussetts)
Réduction of digoxintoxicity associated with measurement of serum levels.
A report from the Boston Collaborative Drug surveillance program.
Ann. Intern. Med., 80 n° 4, p 516 à 519 - 1974.
- 61 - DUJARDIN P. et Coll.
La maladie des laxatifs : données récentes.
Ann. Med. Int. 125, 427 - 1974.
- 62 - DULAC O., AICARDI J.
Cathétérisme artériel ombilical. Paraplégie.
Arch. Franç. Pédiatr. XXXII, p 659 à 664 - 1975.
- 63 - DUPRE A., CHRISTOL B et LASSERE J.
Les autres types cliniques de réactions cutanées médicamenteuses.
Rev. Prat. XXV, n° 57, p 4563 à 4581 - 11 Déc. 1975.
- 64 - DUPUY et THIROLOIX
Iatrogénie digestive.
Semaine Hop. Paris Therapeutique 52, 2, p 85 à 91 - 1976.
- 65 - DURON J.J.
Les accidents abdominaux des anticoagulants.
Entretien de Bichat 1975.
Med. Praticienne n° 606, p 53 à 154 - 1 Décembre 1975.
- 66 - EMERIT J.
Le risque hépato-toxique de la rifampicine.
Sem. Hop. Paris. Thérap. 52, 5, 6, p 311 à 313 - 1976.
- 67 - ESCOFFIER-LAMBIOTTE
Le temps de l'"anti-médecine, et de l'anti-pharmacie".
Le Monde p 20 - 30 Oct. 1974.

68 - EVREUX J.C.

Métabolisme de l'aspirine.
Cah. Med. I, n° 1, p 32 - 5 Sept. 1975.

69 - EVREUX J.C., FAIVRE H. et Coll.

Centre hospitalier de pharmaco-vigilance.
Hôpital E. Herriot - Lyon.
Bull. Med. Leg. et Toxicol. XVIII, n° 4, p 267 à 280 - 1975.

70 - FAIVRE J.

L'aspirine, cette méconnue (les effets secondaires de l'aspirine).
Thèse Lyon 428 pages - 1973.

71 - FAIVRE J., LERY N. et Coll.

Aspirine et hémostasie.
Cah. Med. I n° 1, p 33 à 35 - 5 Sept. 1975.

72 - FELINE A., QUETIN A.M.

Effet indésirable des dérivés des beta-stimulants.
Emergence d'une symptomatologie psychiatrique aiguë chez les malades mentaux.
Nouv. Presse Med. IV, n° 39, p 2808 à 2809 - 15 Nov. 1975.

73 - FILLASTRE J.P. et Coll.

La gentamicine et le rein.
Sem. Hop. Paris. Ther. 50 - 9, p 553 - 1974.

74 - FILLASTRE J.P., GORKSENHENDLER et Coll.

Les hématuries d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat. XXVI - 15 - p 1167 à 1181 - 11 Mars 1976.

75 - FOURCADE J.

Néphrotoxicité des analgésiques.
Sandorama.

76 - FOURNIER A., LARGME G.

Complications des diurétiques.
Gas. Med. Fran. 78, 31, p 5221 - 1971.

77 - FOUSSARD, BLANPIN O.

Les multiples aspects du danger des médicaments.
Prod. Probl. Pharm. XXVII, n° 9, p 903 à 917 - Oct. 1972.

78 - FOUSSEREAU J.

Allergies cutanées chez l'adulte.
Perf. du Prat. 161 - 17 mars 1975.

79 - FRITEL D.

Les risques inhérents à l'utilisation des hypotenseurs.
Rev. Prat. XV n° 11 - p 1405 à 1410 - 11 Avril 1965.

80 - FROHLICH E.D

Us et abus des diurétiques.
American Heart Journal 89 n° 1, p 1 à 3 - Janvier 1975.

81 - FROTTIER J., CAPRON F. et VERBAC F.

Les accidents médicamenteux simulant une infection.
Rev. Prat. XXII n° 27, p 3693 à 3698 - 21 Oct. 1972.

82 - GASTAUT H.

Médicament anti-épileptique.
Conc. Med. IX - 97 - 1er Mars 1975.

83 - GAULTIER M., BISMUTH C. et Coll.

Rein et toxiques, insuffisance rénale aiguë d'origine toxique.
M.P. p 115 à 123 - 2 Fev. 1976.

84 - GAULTIER M., BISMUTH C.

Anti-durèse inappropriée après intoxication aiguë par la colchicine
(2 cas).
Nouv. Presse Med. IV n° 44, p 3132-3134 - 20 Dec. 1975.

85 - GIRARD M.A.

Les accidents thérapeutiques intestinaux d'origine médicamenteuse.
Journ. Med. Lyon 56, 1293, p 873 à 879 - 5 Oct. 1975.

86 - GIRARD M.

Hépatites cytolytiques d'origine médicamenteuse.
Rev. Prat. XVIII n° 15, p 2267 à 2277 - 21 mai 1968.

87 - GODIN M., MERY J.Ph., RICHET G.

Hypercalcémie induite par la prise prolongée de catarluse.
Nouv. Presse Med. IV n° 41, p 2951 à 2952 - 29 Nov. 1975.

88 - GODLEWSKI J. et G. et Coll.

Synthèse des Assises départementales sur les pertes de connaissances brèves.

Cahier de Med. XIII n° 9, p 648 à 652 - 1972.

89 - GODQUIN B., GUILLOU N. et Coll.

Les accidents abdomino-digestifs des anticoagulants.

Rev. Prat. XXIII 41, p 3601) 3613 - 21 Sept. 1973.

90 - GRANDJEAN E.M.

L'encéphalopathie myoclonique associée aux sels de bismuth (recherche négative d'un élément toxique associé).

Thèse Genève 1976.

91 - GREENBLATT D.J., KOCH-WESER J.

Adverse Reactions to B. Adrenergic.

Receptor Blockings Drugs : A report from the Boston collaborative Drug surveillance Program.

Drugs VII p 118 à 129 - 1974.

92 - GROSGOGEAT Y., DROBINSKI G.

Les hypotensions iatrogènes et leur traitement.

Rev. Prat. XXXIII - 1973.

93 - GUEDON, LUCSKO, CHARGNON

Buts et abus de la déplétion sodée.

Rev. Prat. XXI - 1 - 1975

XXV - 5 - p 397 à 407.

94 - GUEVELER C.

Accidents liés à l'emploi des anticoagulants.

Perf. du Prat. 170, p 31 à 38 - 23 Mai 1975.

95 - GUILLERMOND J.

Interférences hépatiques de la rifampicine.

Rev. Prat. XX n° 14, p 2415 à 2433 - 1er Mars 1969.

96 - GUINET P.

Hormones sexuelles.

Rev. Prat. XV n° 11, p 1375 à 1382 - 11 Avril 1965.

97 - HEUSGHEHE C., LECHAT P.

Les effets indésirables des médicaments.

Ed. Masson - Paris 1973.

- 98 - HILDRETH E.A.
Intolérance médicamenteuse.
Réunion de la société de médecine de Pennsylvanie.
- 99 - IMBERT R.
Toxicité du bismuth per os.
Nouv. Presse Med. IV n° 43, p 3069 - 13 Déc. 1975.
- 100 - ISRAEL L.
La maladie iatrogène.
Sandorama Janvier 1974.
- 101 - JACQUES G.
Associations dangereuses avec les sulfamides hypoglycémiants (S.H).
C.M. 94-49, p 8365-8366 - 9 Déc. 1972.
- 102 - JACQUES G.
Tétracyclines et diurétiques.
C.M. 94-46, p 7760 - 18 Nov. 1972.
- 103 - JACTAT A.
Etude des accidents thérapeutiques observés dans un service de médecine générale.
Thèse de Tours ↗ 85 pages - 1974.
- 104 - JACTAT A., LABRAM C.
Etude critique des accidents thérapeutiques observés dans un service hospitalier.
C.M. 97-37, p 5883 à 5888 - 25 Oct. 1975.
- 105 - JALLON P., LOISEAU P.
Encéphalopathies myocloniques iatrogènes aux sels de bismuth.
Bordeaux Medical n° 19 - 1975.
- 106 - JAUBERT F., FICHET D., KOZENSZTAJN L.
Intoxication digitalique.
Conc. Med. Int. VII, p 251 à 259 - 1972.
- 107 - KAESER H.E.
La pathogénie iatrogène : neuropathie de l'amio-darone.
Schw. Med. Wsch. 104, 17, p 606 - 1974.

108 - KANTOR S.J. et Coll.

Les antidépresseurs tricycliques et le coeur.
J.A.M.A. XIII, 231, 1364 - 1975.

109 - KAY C.R. et Coll.

Contraceptifs oraux. Possibilité de tumeur hépatique.
Nouv. Presse Med. IV n° 33 - 11 Oct. 1975.

110 - KUNG F., DIENSTL F.

Acidose lactique et coagulopathie aiguë de consommation au cours d'une
médication par la phenformine.
Dent. Med. Wsch. 100 - XXIII, p 1288 - 1975.

111 - LABRAM C.

Analyse thérapeutique médicamenteuse chez 1000 malades hospitalisés dans
un service de médecine générale.
Conc. Med. 87, p 7827 à 7830 - 1968.

112 - LABRAM C., VENEAU C.

Accidents hémorragiques dus à l'ester éthylique de l'acide oxycoumarinyl
acétique.
Conc. Med. 91, n° 25, 5395-8, 5401-2 - 1969.

113 - DU LAC B.

L'ostéoporose cortisonique.
Progrès médical p 102 à 235 - 1974.

114 - LACHAIZE A.J.

Contribution à l'étude des accidents digestifs de la thérapeutique
anti-inflammatoire (Aspirine, Phénylbutazone, Corticoïdes).
Thèse Bordeaux - 79 pages - 1961.

115 - LAGIER G. et Coll.

Pharmaco-vigilance.
Perf. Prat. n° 162 - 24 Mars 1975.

116 - LAISNE H., FONTAINE L.

Traitements anticoagulants oraux, risques thérapeutiques.
Perf. Prat. 161 - 17 Mars 1975.

117 - LAMOTTE M.

Ascension de la pathologie iatrogène.
Rev. Prat. XXIV - 51, p 4393 à 4397 - 11 Nov. 1974.

118 - LAPLANE D.

Traitements et médicaments psychotropes.

Rev. Prat. XV - 11 - p 1395 à 1403 - 11 Avril 1965.

119 - LEBON P.

Rein et médicaments

Perf. Prat. 119 - 5 Nov. 1973.

120 - LECHAT P., LAGIER G.

Mécanismes pharmacologiques des effets indésirables des corticoïdes.

Rev. Prat. XXV - 15, p 1103 à 1109 - 11 Mars 1975.

121 - LEGRE M., LEBREUIL G. et Coll.

Les accidents pancréatiques de la corticothérapie.

Médecine et Hygiène n° 1115 - 1974.

122 - LEGRE M., PALAYODAN A.

L'agression thérapeutique en gastro-entérologie.

Lyon Medit. Med. IX n° 9, p 809 à 828 - 10 Avril 1973.

123 - LEMAIRE V., MIRAVET L. et Coll.

L'ostéomalacie induite par les anticonvulsivants. Une observation avec étude du métabolisme de la vitamine D.

Nouv. Presse Med. IV, n° 44, p 3121 à 3124 - 20 Déc. 1975.

124 - LENEGRE et Coll.

Traitements anticoagulants et hémorragies digestives.

Ann. Med. Int. XI p 1055 à 1064 - 1971.

125 - LERY N. et LERY L.

Accidents thérapeutiques médicamenteux (statistique de 1000 cas).

Anticoagulants et Corticoïdes.

Thèse Lyon - Ed. Masson - 217 pages - 21 Décembre 1970.

126 - LERY N., DUCLUZEAU R. et Coll.

Méthodologie de la collecte des accidents thérapeutiques dans les centres anti-poisons français.

Estratto Da "Argomenti di tossicologia" IV 26 pages - 1974.

127 - LERY N., FAIVRE M. et Coll.

Les effets secondaires méconnus de l'aspirine.

Cah. Med. I n° 1, p 38 à 40 - 5 Sept. 1975.

128 - LERY N. et VIGNEAU C.

Les réactions adverses observées sous thérapie anticoagulante.
Service de toxicologie - Clinique H.E.H. Lyon.

129 - LERY N. et VIGNEAU C.

Enquête systématique des accidents thérapeutiques au pavillon N.
80 pages - 1972.

130 - LEVRAT M.

Les accidents digestifs de l'aspirine.
Cah..Méd. I n° 1, p 36 à 37,- 5 Sept. 1975.

131 - LEYNARDIER - PERRAULT

Les anti-inflammatoires en thérapeutique courante.
Rev. Prat. XXV, 5, p 365 à 377 - 21 Janvier 1975.

132 - LEYNARIOS

Tube digestif et anticoagulants.
Conc. Med. 412, 93, 49 - 1971.

133 - LHERMITTE F., DEGOS C.F.

Encephalopathies réversibles par les sels insolubles de bismuth.
Nouv. Presse Med. IV n° 6, p 419 à 420 - 8 Fev. 1975.

134 - LIENARD J., OSSART M., QUIRET J.C.

Intolérance à la minocycline - A propos de 38 observations.
Nouv. Presse Med. IV n° 22, p 1661 à 1662 - 31 Mai 1975.

135 - LIEVRE J.A.

Accidents de la thérapeutique anti-inflammatoire en rhumatologie.
Rev. Prat. XVIII - 12, p 1857 à 1867 - 21 Avril 1968.

136 - LLORCA G.

Les accidents des antibiotiques.
Cah. Med. Lyon - 48 - 22 - p 2521 à 2528 - 2 Juin 1972.

137 - LOUYOT P., POUREL J.

Propos sur l'intolérance à l'égard de la chrysothérapie.
Le journal des Agrégés VIII - 2 - p 53 à 61 - Fev. 1975.

138 - LUCSKO M., AUBERT Ph.

Les médicaments anti-hypertenseurs : action pharmacologique, posologie, effets secondaires, contre-indications.
Perf. Prat. 217, p 59 à 74 - 20 Nov. 1976.

139 - LUDES H.

Les antituberculeux les plus utilisés : dose, effets secondaires essentiels et leur prévention.
Dents. Med. Wsch. 97 - 289 - 25 février 1972.

140 - LUTZ E.G.

Lithium plus diurétiques - Troubles métaboliques.
New. Jersey. Med. 72, 439, - 1975.

141 - MANNER R., BRECHBELL D.O. et DEURH K.

Fréquence de l'hypokaliémie au cours des traitements diurétiques.
Clinical Medecine XV - 18 Nov. 1972.

142 - MARCELLI - BARGE A., BENAAM A.

Accidents sanguins médicamenteux.
C.M. 94, 46, p 7663 à 7676 - 18 Nov. 1972.

143 - MAURAT J.P.

Déficit magnésique et pathologie iatrogène.
Besançon.

144 - MAZZOLA C.

Accidents des topiques digestifs (bismuth en particulier).
Perf. Prat. 170, p 53 à 59 - 23 Mai 1975.

145 - MEILEN J.F.

Vasodilations et vasodilateurs.
Perf. Prat. 199 - 24 Avril 1976.

146 - MENNIE A.T., DALLEY V.M.

Acétyl salicylate : un traitement efficace des séquelles gastro-intestinales des radiations.
Lancet II, n° 7942, p 942 à 943 - 1975.

147 - MEYER C.

La gastrite hémorragique.
Journ. Med. de Strasbourg VI - 1975.

148 - MICHELSEN P.

Considérations générales sur le problème des néphropathies aux analgésiques.

Thérapie XXIX n° 4, Juin-Juillet 1974.

149 - MIZGALA H.F., COUNSELL J.

Acute coronary syndromes following abrupt cessation of oral propranolol therapy.

Supplement III to circulation 49-50 - Oct. 1974.

150 - MONGIN M.

Les médicaments anti-inflammatoires.

Rev. Prat. XV - 11, p 1365 à 1373 - 11 Avril 1965.

151 - MORIN M. et PEROL R.

Les accidents des traitements anti-infectieux (antibiotiques, sulfamides antifongiques et antituberculeux.

Rev. Prat. XV n° 11, p 1343 à 1353 - 11 Avril 1965.

152 - NAJEAN Y.

Les accidents hématologiques dus aux médicaments.

Conc. Med. 97 XXVI - p 4303 à 4323 - 28 Juin 1975.

153 - NENNA A.D. et CAQUET R.

Risques liés à l'emploi des diurétiques.

Rev. Prat. XX, 11, p 1385 à 1393 - 11 Avril 1965.

154 - O'REILLY

Intéraction of sodium warfarin and disulfiram in man.

Annals Intern. Med. 78 - 73 - 73 - 1972.

155 - PALIARD P.

L'aspirine au banc des accusés, qu'en est-il ?

Cah. Med. I, 1, 7 - 5 sept. 1975.

156 - PASSERON J.

Les associations médicamenteuses.

Perf. Prat. 121.- 25 nov. 1973.

157 - PASSERON J. et Coll.

Les corticoïdes.

Rev. Prat. 86 - 30 Septembre 1972.

- 158 - PATRICOT L.M., BEURLET J. et Coll.
Adénome du foie et contraceptifs oraux.
Lyon Medical XIV - 1975.
- 159 - PEQUIGNOT H.
Les maladies d'origine thérapeutique. Etude analytique.
Conc. Med. 85, p 6027 à 6032 - 1963.
- 160 - PEQUIGNOT H.
Les maladies thérapeutiques.
Revue du Prat. XV, n° 11, p 1307 à 1317 - 11 Avril 1965.
- 161 - PEQUIGNOT H., DORMONT J.
Précis de pathologie médicale. Maladies métaboliques - Reins -
Intoxications.
Ed. Masson - Paris 1967.
- 162 - PERDREL G., BOUCHAT J. et Coll.
Thésaurismoses iatrogènes oculaires.
M.P. 2 Décembre 1975.
- 163 - PERRAULT M., DUCHESNAY G. et Coll.
Les accidents thérapeutiques relevant de la prise prolongée ou inconsidérée de médicaments d'usage courant.
Rev. Prat. XV n° 11, p 1319 à 1327 - 11 Avril 1965.
- 164 - PHILBERT M.
Hémopathies toxiques en milieu professionnel.
M.P. p 155 à 157 - 3 Février 1976.
- 165 - PICARD J.J.
Médicaments augmentant l'action des antivitamines K, suivant le mécanisme d'action.
C.M. 95 - 3, p 399 à 400 - 20 janvier 1973.
- 166 - PICARD J.J.
Warfarine et disulfiram.
C.M. 95 - 24, p 4399 - 16 Juin 1973.
- 167 - POSTMA J.U. et VAN TILBURG M.
Hydrochlorure d'amantadine. Hallucinations visuelles et délire.
J. Amer. Geriatr. Soc. XXIII p 312 - 1975.

168 - PRADAL H.

Guide des médicaments les plus courants.
Editions du Seuil 1974.

169 - PRADALIER A.

Les accidents de la corticothérapie. Rappel des données nécessaires
à la compréhension approfondie de la question.
Rev. Med. XXIV, p 1543 à 1550 - 17 Juin 1974.

170 - PUISSANT A., CHEUF-CHEIKH J.L.

Corticothérapie dermatologie intralésionnelle - Accidents.
Rev. Med. XXI - p 1917 à 1924 - 1975.

171 - RADNOT M., FOLLMANN P.

Ocular side effects of oral contraceptives.
Annals of clinical research. V. p 197 à 207 - 1973.

172 - RAO M.

Cromoglycate disodique. Congestion nasale.
J. Pediat. 86 p 804 à 805 - 1975.

173 - RAPIN M.

Antibiotiques, l'âge d'or est terminé.
Med. et Mal. Inf. V. p 317 à 318 - 1975.

174 - RAPIN M.

Les excès de l'antibiothérapie.
Entretien de Bichat 75. Med. Prat. 606, p 175 à 180 - 1er Décembre 1975.

175 - RAUTUREAU J.

Le foie et les médicaments.
Perf. du Prat. 96 - 15 Janvier 1973.

176 - RAUTUREAU J., GOUFFRER E.

Les hépatites médicamenteuses.
Perf. du Prat. 127, p 17 à 40 - 25 Janvier 1974.

177 - RICOM et LAEPER

Retentissement hypophyso-surénalien de la corticothérapie au long cours.
Progrès Médical 55 - p 177 - 1967.

178 - ROUDIER M., DELAGE Y. et Coll.

Les colites pseudo-membraneuses - Accident des antibiotiques - Présentation de 3 cas.

Arch. Franç. des Mal de l'appareil digestif n° 64 - 1975.

179 - RUBINOFF M.L.

Contraceptifs intra-utérins - Accidents de migration.

Jour. Amer. Med. Ass. 231, p 67 à 68 - 1975.

180 - SANS P., DENEUX A.

Accidents neurologiques dûs au disulfirame. Neuropathies, encéphalopathies.

Con. Med. XXII, p 3779 à 3783 - 31 Mai 1975.

181 - SAURAT J.M.

Examen d'un malade suspect de toxidermie.

Rev. Prat. XXV n° 57, p 4507 à 4521 - 11 Dec. 1975.

182 - SAVINI E.C.

Contre-indications de certains médicaments.

Actualités pharmaceutiques n° 129 p 21 à 24 - Janvier 1977.

183 - SEIGNON B., LOMBARD A. et Coll.

Paralysies crurales compliquant les traitements anticoagulants.

Sem. Hop. de Paris 52, p 159 à 163 - 1976.

184 - SICOT C.

Les complications digestives des traitements corticoïdes.

Rev. Prat. XXV 15, p 1123 à 1129 - 11 Mars 1975.

185 - SINGH R.B., VAISH S.K., et Coll.

Facteurs de risque dans l'intoxication par la digoxine.

Jour. of the Indian Med. Association 64, 2 p 36. - 1975.

186 - SMITH D.C. et Coll.

Cancer de l'endomètre et estrogénotherapie.

The New England jour. of Med. 293 - 23, p 1164 à 1201 - 1975.

187 - STEWART A., STEPHEN M.B.

Unwanted effects of propranolol.

The Amer. JOURN. Of Cardiology XVIII, p 463 à 472 - Sept. 1966.

188 - STREETEN

Thérapie avec les corticostéroïdes.

J.A.M.A. 232 X - p 1046 à 1049 - 9 Juin 1975.

189 - SWIET, RAMSAY et Coll.

Stérilet - Endocardite bactérienne.

Brit. Med. Jour. III, p 76 à 77 - 1976.

190 - TANNENBERG, WICKER, ROSE

Ampicilline . Nephropathy.

Jour. Amer. Med. Ass. 218, p 449 - 1971.

191 - TCHERDAKOFF Ph.

Les néphropathies d'origine médicamenteuse.

Cahiers de Med. XIII, p 751 à 756 - 1972.

192 - THIES H.A.

Effets secondaires des anticoagulants.

Médecine et Hygiène 566, p 793 - 1962.

193 - THIVOLLET J.

La place et la signification des réactions cutanées aux médicaments en pathologie.

Rev. Prat. XXV, n° 57, p 4497 à 4502 - 11 Dec. 1975.

194 - TOLOT F., PROST G. et Coll.

Manifestations multiples d'intolérance à une association d'anti-inflammatoires.

Sem. Hop. Thérap. 52, 3, p 185 à 190.

195 - TOURAINÉ R., REVIEZ J.

Les réactions cutanées aux pénicillines.

Rev. Prat. XXV, 57, p 4585 à 4589 - 11 Déc. 1975.

196 - TOURNILHAC M., FLORI B.

Encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth.

Nouv. Presse Med. IV, n° 6, p 430 - 8 Fév. 1975.

197 - TAEGER J., ZECH P., TOUBOUL.

Les complications rénales toxiallergiques des traitements anticoagulants par la phényl-indane-dione.

198 - VACHERON A., HEULIN A. et Coll.

Le traitement digitalique chez le vieillard.
Sem. Hop. Paris Therap. IV, p 242 à 245 - 1952.

199 - VANOYE R.

Contraceptifs oraux. Les effets nocifs des médications générales sur l'appareil visuel.
Rapport interuniversitaire. Bull. Soc. Belge Ophtalmo. 160 - 1972.

200 - VARET B., GLUCKMAN E. et Coll.

Cytopénies aiguës médicamenteuses à propos de 11 observations.
Ann. Med. Inter. Avril 1971.

201 - VIC DUPONT V.

Les thrombophlébites septiques liées aux cathétérismes veineux de perfusion.

202 Monde Medical, p 1073 - 1975.

202 - VIEVILLE R.

Les médications veinotropes.
Rev. Prat. XX 13, p 2057 - 1970.

203 - VIGNON G.

L'aspirine en rhumatologie.
Cah. Med. I, n° 1, p 37, 5 Sept. 1975.

204 - WILKINSON F., ISSLER H., HESP R., RAFTERY E.B.

Le potassium corporel total et sérique au cours d'un traitement thiazidique prolongé pour H.T.A.
Lancet I, 7910, p 759 à 762 - 5 Avril 1975.

205 - WITCHITZ S., DENIZEAU J.P. et Coll.

Indications thérapeutiques et accidents secondaires des bêta-bloqueurs et du verapamil.
Rev. Prat. XXV - 45, p 3463 à 3481 - 11 Oct. 1975.

206 - WITCHITZ S. et coll.

Indications et contre indications d'un anti-arythmique : le verapamil.
Nouv. Presse Med. IV, 5, p 337 - 1975.

207 - WITCHITZ S., DASIN F.

Les anti-arythmiques.
Perf. du Prat. 203, 24 Mai 1976.

208 - ZECH P.

A propos de la toxicité rénale des antibiotiques et de leurs associations.
Nouv. Presse Med. III, n° 8, p 453 à 454 - 23 Février 1974.

209 -

Les bêta-bloquants : problèmes d'emploi.
Med. Prat. 1er Février 1975.

210 -

Le médecin et les médicaments.
France Médecine n° 46 - Juillet 1975.

211 -

Médicaments et réactions cutanées - Liste alphabétique.
Rev. Prat. XXVn n° 57, p 4593 à 4595 - 11 Déc. 1975.

212 -

Pharmaco-vigilance internationale : rôle des centres nationaux.
Rapport d'une réunion de l'O.M.S.
Org. Mond. Santé. Ser. Rapp. Tech. n° 498 - 1972.

213 -

Société française de néphrologie et société française de thérapeutique
et de pharmacodynamie. Séance commune du 1er Dec. 1973.
Les néphropathies aux analgésiques.
Thérapie n° 4 - 1974.

214 -

Un tableau très complet des accidents iatrogènes en rhumatologie.
Conc. Med. XIII - 29 Mars 1975.

215 -

Tetracyclines and Drugs.
J.A.M.A. 220, p 370 à 377 - 1972.

216 -

Il y a plus de 800 ans que l'on contrôle les médicaments.
Journal Suisse de Pharmacie 114, 2 - 1976.

